

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 858 324

②① N° d'enregistrement national : **03 09395**

⑤① Int Cl⁷ : C 07 D 417/06, C 07 D 413/06, A 61 K 31/427, A 61 P 31/04

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 30.07.03.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.02.05 Bulletin 05/05.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS Etablissement public à caractère scientifique et technologique — FR.

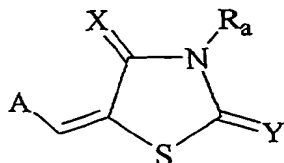
⑦② Inventeur(s) : LEONETTI JEAN PAUL et ANDRE ESTELLE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : GROSSET-FOURNIER CHANTAL CATHERINE.

⑤④ NOUVEAUX COMPOSÉS ANTIBIOTIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEURS UTILISATIONS.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à la formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

- X représente notamment un atome d'oxygène,
- Y représente notamment un atome de soufre,
- R_a représente notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone,
- A représente un hétérocycle à 4, 5 ou 6 chaînons, comportant au moins un hétéroatome choisi parmi N, O, S, P, Si, Se,

ladite composition contenant le composé de formule (I) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z, en association avec un vecteur pharma-

FR 2 858 324 - A1



NOUVEAUX COMPOSÉS ANTIBIOTIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEURS UTILISATIONS

5 La présente invention a pour objet de nouveaux composés antibiotiques ainsi que des compositions pharmaceutiques les contenant. La présente invention a également pour objet l'utilisation de ces compositions pharmaceutiques, notamment dans le cadre du traitement d'infections microbiennes.

10 Depuis plusieurs dizaines d'années, la recherche de nouveaux agents antibactériens vis-à-vis de nouvelles cibles est devenue de plus en plus urgente en raison des risques importants de résistance antibiotique parmi les pathogènes bactériens. L'arrivée de la génomique bactérienne a fourni des données et des outils de bioinformatique afin de permettre l'identification rationnelle de nouvelles cibles antibactériennes potentielles. Cependant, la validation des cibles demeure une étape
15 limitante dans le procédé de découverte d'agents antibactériens.

L'ARN polymérase est une enzyme clé, qui est essentielle pour la croissance bactérienne et a déjà été utilisée comme cible par la rifampicine, un antibiotique commercial. La rifampicine se lie dans une poche de la sous unité β de l'ARN polymérase mais à plus de 12 Å du site actif (Campbell et al. (2001) *Cell*, **104**(6) : 901-
20 12) et interfère probablement avec l'extrusion de l'ARN. D'autres antibiotiques qui n'ont pas d'application thérapeutique car elles sont trop hydrophobes ou ne permettent pas de contourner les résistances à la rifampicine, servent également de cible pour l'ARN polymérase (O'Neill et al. (2000) *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, **44**(11) : 3163-3166). Ceux-ci présentent des sites de liaisons identiques ou très proches
25 (Severinov (1993) *J. Biol. Chem.*, **268**(20) : 14820-14825) et parfois également des mutants résistants (O'Neill et al. (2000) *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, **44**(11) : 3163-3166).

Récemment, des efforts ont été faits afin d'identifier de petites molécules capables d'inhiber des interactions protéine-protéine (Oneyama et al. (2002) *Oncogene*, **21**(13) :
30 2037-2050 ; Dragic et al. (2000) *PNAS*, **97**(10) : 5639-5644 ; Welzenbach et al. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**(12) : 10590-10598). Cependant, l'ARN polymérase est une cible interagissant avec de nombreuses protéines, parmi lesquelles les facteurs σ qui sont des protéines impliquées dans l'initiation de la transcription. Parmi ces facteurs σ on trouve

notamment la protéine σ^{70} d'*Escherichia coli*, qui initie la transcription à partir de gènes exprimés dans des cellules en croissance exponentielle.

Les séquences complètes de pathogènes tels que *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis* sont maintenant connues.

L'alignement des séquences de σ et de l'ARN polymérase indique que l'interface entre les facteurs σ de la famille de σ^{70} et entre l'ARN polymérase est fortement conservée parmi les bactéries. Ainsi, cette particularité montre l'intérêt d'identifier les inhibiteurs spécifiques de l'interaction entre l'ARN polymérase et σ^{70} .

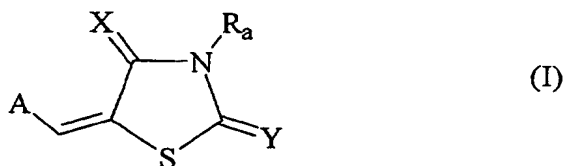
La rifampicine est une des rares molécules antibiotiques bactéricides sur des bactéries à Gram positive en croissance, sur des bactéries ne se multipliant pas ainsi que sur des biofilms. Cependant, la rifampicine provoque l'apparition de nombreux résistants ce qui limite son utilisation.

L'invention a pour objet de fournir de nouveaux composés antibiotiques permettant d'inhiber la transcription par inhibition de la liaison entre l'ARN polymérase et sigma 70.

La présente invention a pour but de fournir des molécules agissant sur l'ARN polymérase et empêchant la liaison des facteurs σ , ce qui constitue un nouveau mécanisme d'inhibition de la transcription.

La présente invention a pour objet de fournir de nouveaux composés visant un autre site sur l'ARN polymérase que la rifampicine, présentant les mêmes propriétés bactéricides que la rifampicine et permettant de vaincre la résistance des mutants développés vis-à-vis notamment de la rifampicine.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

– X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe NH ou un groupe NR, R représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un atome d'azote ou d'oxygène,

— Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe NH ou un groupe NR, R représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un atome d'azote ou d'oxygène,

— R_a représente un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone ou un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,

lesdits groupes alkyle, alkényle, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou cycloalkényle pouvant éventuellement substitués, notamment par l'un des groupes suivants :

- * un atome d'halogène tel que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode,

- * un groupe OR₁, R₁ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone, étant de préférence un groupe méthyle, éthyle ou tertibutyle, ou un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant de 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,

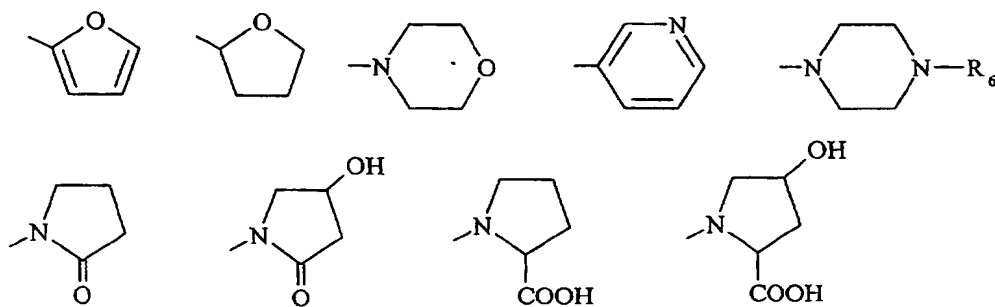
- * un groupe COR₂ ou un groupe COOR₂, R₂ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone, étant de préférence un groupe méthyle, éthyle ou tertibutyle, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,

- * un groupe CONR_3R_4 ou CSNR_3R_4 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, ou reliés entre eux pour former un cycle à 4, 5 ou 6 chaînons, et représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,
- * un groupe CN,
- * un groupe COOM, M représentant un métal alcalin ou alcalino-terreux, notamment choisi parmi : Na, Ca, Mg, Al, Zn, Li
- * un groupe SR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,
- * un groupe SOR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,
- * un groupe SO_2R_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,
- * un groupe $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, SO_3M , M étant tel que défini ci-dessus,
- * un groupe NR_3R_4 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, ou reliés entre eux pour former un cycle à 4, 5 ou 6 chaînons, représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,
- * un groupe NO_2 ,
- * un groupe NHOR_5 , R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone ou un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant de 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10

ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone;

* un groupe CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $-\text{[CF}_2\text{]}_m\text{-CF}_3$, m variant de 1 à 3, ou $-\text{[CF}_2\text{]}_n\text{-CH}_3$, n variant de 1 à 3,

* un hétérocycle à 4, 5 ou 6 chaînons, notamment choisi parmi :



R_6 représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 30, notamment de 1 à 16 atomes de carbone,

— A représente un hétérocycle à 4, 5 ou 6 chaînons, comportant au moins un hétéroatome choisi parmi N, O, S, P, Si, Se, éventuellement accolé à un autre radical cyclique à 4, 5, 6 ou 7 chaînons comportant ou non des hétéroatomes tels que définis ci-dessus, notamment un hétérocycle tel que :

oxétanne ; oxétan-2-one ; azétidine ; azétidine-2-one ; furane ; thiophène ; pyrrole ; 2H-pyrrole ; 2H-pyrroline ; 3H-pyrroline ; pyrrolidine ; 1,3-dioxolane ; oxazole ; thiazole ; imidazole ; 2-imidazoline ; imidazolidine ; pyrazole ; 2-pyrazoline ; pyrazolidine ; isoxazole ; isothiazole ; 1,2,3-oxadiazole ; 1,2,3-triazole ; 1,2,4-oxadiazole ; 1,2,4-thiadiazole ; 1,2,4-triazole ; 1,3,4-oxadiazole ; 1,3,4-thiadiazole ; 1,3,4-triazole ; 2H-pyran ; 4H-pyran ; 3,6-dihydro-2H-pyran ; 3,4-dihydro-2H-pyran ; tétrahydropyran ; pyridine ; 2,3-dihydro-pyridine ; 1,2-dihydro-pyridine ; 1,4-dihydropyridine ; 1,2,3,4-tetrahydro-pyridine ; 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine ; 2,3,4,5-tetrahydro-pyridine ; pipéridine ; 1,4-dioxane ; 1,4-dithiane ; morpholine ; thiomorpholine ; pyridazine ; pyrimidine ; pyrazine ; pipérazine ; 1,3,5-triazine ; 1,2,3-triazine ; 1,2,4-triazine ; indolizine ; indole ; isoindole ; 3H-indole ; indoline ; benzo[b]furane ; benzo[b]thiophène ; 2,3-dihydro-benzofurane ; 2,3-dihydrobenzothiophène ; isobenzofurane ; isobenzothiophène ; pyrazolo[1,5-a]pyridine ; imidazo[1,5-a]pyridine ; imidazo[1,2-a]pyridine ; 1H-indazole ; benzimidazole ;

benzoxazole ; benzothiazole ; benzo[d]isoxazole ; benzo[d]isothiazole ; purine ; 4H-quinilizine ; quinoline ; isoquinoline ; cinnoline ; phtalazine ; quinazoline ; quinoxaline ; 1,8-naphtyridine ; ptéridine ; quinuclidine ; carbazole ; dibenzofurane ; acridine ; phénazine ; phénothiazine ; phénoxazine ;

ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants notamment choisis parmi les groupes suivants :

- O,
- un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, notamment un groupe phényle, un groupe hétérocyclique choisi parmi les hétérocycles susmentionnés pour A,

ledit groupe alkyle ou aryle, notamment phényle, pouvant éventuellement être lui-même substitué par un ou plusieurs substituants, notamment choisis parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, notamment un atome de chlore, de brome ou de fluor, un groupe COOR₁, un groupe OR₁, un groupe CF₃, un groupe NO₂, un groupe SO₂NH₂, un groupe COCH₃ ou un groupe CN, R₁ étant tel que défini précédemment,

- un atome d'halogène tel que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode,
- un groupe OR₁, R₁ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone, étant de préférence un groupe méthyle, éthyle ou tertiobutyle, ou un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant de 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,
- un groupe COR₂ ou un groupe COOR₂, R₂ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone, étant de préférence un groupe méthyle, éthyle ou tertiobutyle, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10

ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,

• un groupe CONR_3R_4 ou CSNR_3R_4 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, ou reliés entre eux pour former un cycle à 4, 5 ou 6 chaînons, et représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,

• un groupe CN,

• un groupe COOM , M représentant un métal alcalin ou alcalino-terreux, notamment choisi parmi : Na, Ca, Mg, Al, Zn, Li

• un groupe SR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,

• un groupe SOR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,

• un groupe SO_2R_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,

• un groupe $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, SO_3M , M étant tel que défini ci-dessus,

• un groupe NR_3R_4 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, ou reliés entre eux pour former un cycle à 4, 5 ou 6 chaînons, représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,

• un groupe NO_2 ,

• un groupe NHOR_5 , R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone ou un groupe alkényle

comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant de 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,

- un groupe CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $-\text{[CF}_2\text{]}_m\text{-CF}_3$, m variant de 1 à 3, ou $-\text{[CF}_2\text{]}_n\text{-CH}_3$, n variant de 1 à 3,

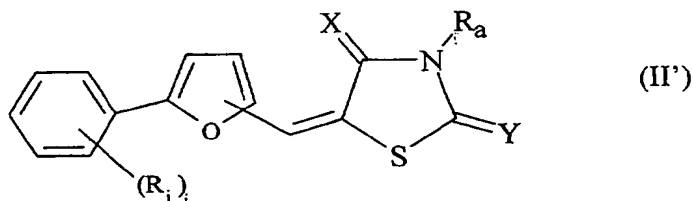
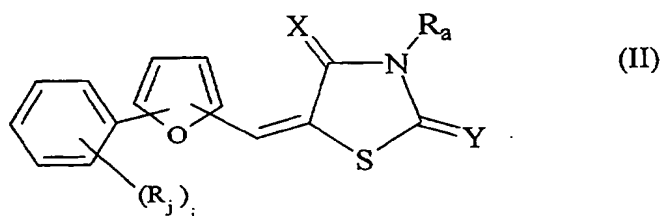
ladite composition contenant le composé de formule (I) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z,

en association avec un vecteur pharmaceutiquement acceptable.

Ladite composition pharmaceutique présente une activité antibiotique et permet d'inhiber la liaison entre l'ARN polymérase et le facteur de transcription σ .

Dans la préparation des composés de formule (I), on obtient généralement un mélange de la forme E et de la forme Z dudit composé. Pour obtenir la forme E ou la forme Z seule, on effectue une séparation par chromatographie.

Une composition pharmaceutique avantageuse selon l'invention contient, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à l'un des formules (II) ou (II') suivantes :



dans laquelle :

- X, Y et R_a sont tels que définis ci-dessus,
- i représente un nombre entier variant de 0 à 5,
- j représente un nombre entier variant de 1 à i,
- les groupes R_j , identiques ou différents, représentent notamment un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome, un groupe COOR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un atome d'hydrogène, un

groupe OR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un groupe méthyle, un groupe CF_3 , un groupe NO_2 , un groupe SO_2NH_2 ou un groupe $COCH_3$,

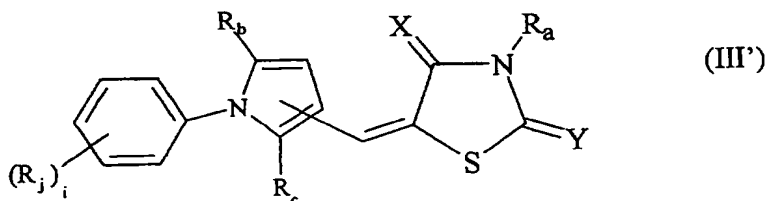
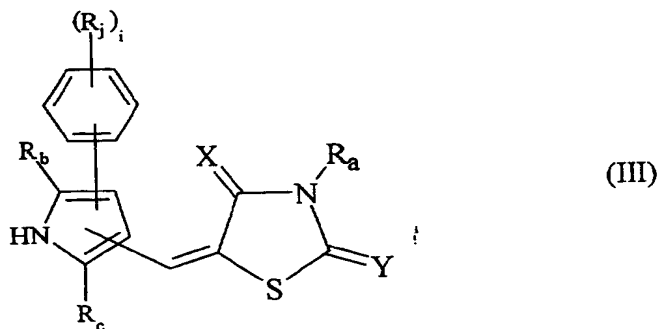
ladite composition contenant le composé de formule (II) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

Les composés de formule (II) et (II') sont des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupe furane substitué par un groupe phényle.

Dans les composés de formule (II), le groupe furane peut être substitué indifféremment au niveau de ses quatre atomes de carbone. En ce qui concerne le groupe phényle lié audit groupe furane, celui-ci peut ne pas être substitué ou être substitué par 1 à 5 substituants, lesdits substituants étant tels que définis ci-dessus à propos de la définition de R_j , et pouvant être identiques ou différents.

Dans les composés de formule (II'), le groupe furane lié au groupe phényle peut être substitué indifféremment au niveau de ses trois atomes de carbone libres. En ce qui concerne le groupe phényle lié audit groupe furane, celui-ci peut ne pas être substitué ou être substitué par 1 à 5 substituants, lesdits substituants étant tels que définis ci-dessus à propos de la définition de R_j , et pouvant être identiques ou différents.

Une composition pharmaceutique avantageuse de l'invention contient, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à l'une des formules (III) ou (III') suivantes :



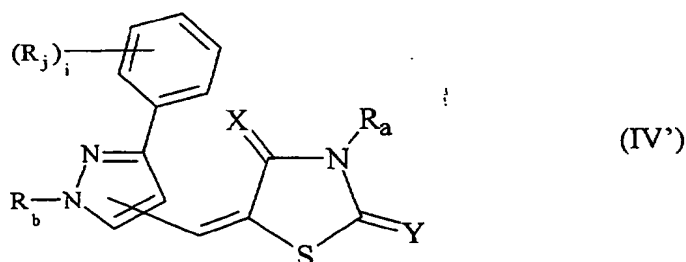
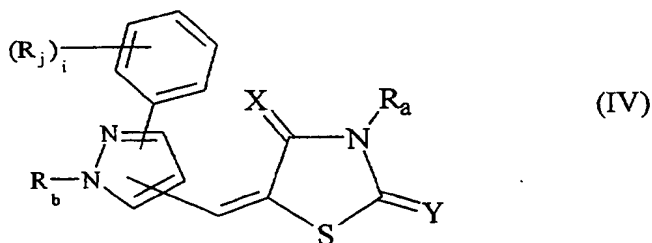
dans laquelle :

— X, Y et R_a sont tels que définis ci-dessus,

- R_b et R_c , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un groupe méthyle, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant notamment un groupe phényle,
 - i représente un nombre entier variant de 0 à 5,
 - j représente un nombre entier variant de 1 à i ,
 - les groupes R_j , identiques ou différents, représentent notamment un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, un groupe COOR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou un groupe CF_3 ,
- ladite composition contenant le composé de formule (III) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

Les composés de formule (III) et (III') sont des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupe pyrane substitué par un groupe phényle.

Une composition pharmaceutique avantageuse selon l'invention contient, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à l'une des formules (IV) ou (IV') suivantes :



dans laquelle :

- X , Y et R_a sont tels que définis ci-dessus,
- R_b représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un groupe méthyle, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un groupe CN ou un groupe COOH , ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant notamment un groupe phényle,

- i représente un nombre entier variant de 0 à 5,
- j représente un nombre entier variant de 1 à i,
- les groupes R_j , identiques ou différents, représentent notamment un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou de brome, un groupe COOR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un atome d'hydrogène, un

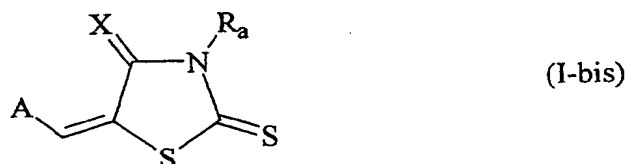
groupe OR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un groupe méthyle, un groupe CF_3 , un groupe NO_2 , un groupe SO_2NH_2 ou un groupe COCH_3 ,

ladite composition contenant le composé de formule (IV) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

Les composés de formule (IV) et (IV') sont des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupe pyrazole substitué par un groupe phényle.

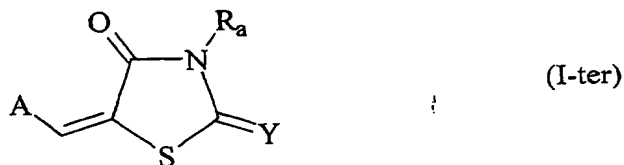
La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que Y représente un atome de soufre.

De tels composés répondent donc à la formule (I-bis) suivante :

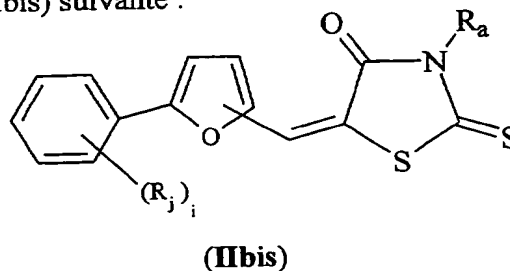


La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que X représente un atome d'oxygène.

De tels composés répondent donc à la formule (I-ter) suivante :



La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IIbis) suivante :

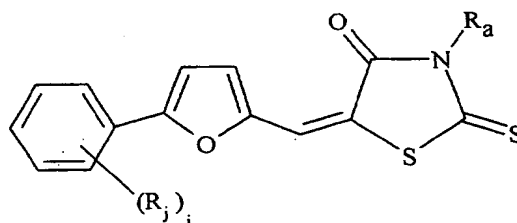


dans laquelle R_j , i , j et R_a sont tels que définis ci-dessus,

ladite composition contenant le composé de formule (IIbis) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

Les composés de formule (IIbis) sont des composés de formule (II') dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de soufre.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IIter) suivante :



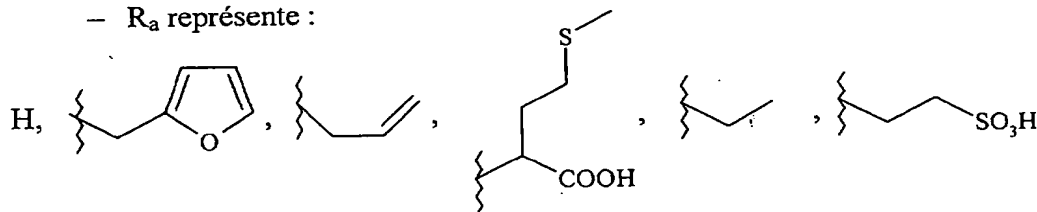
(IIter)

dans laquelle R_j , i , j et R_a sont tels que définis ci-dessus,

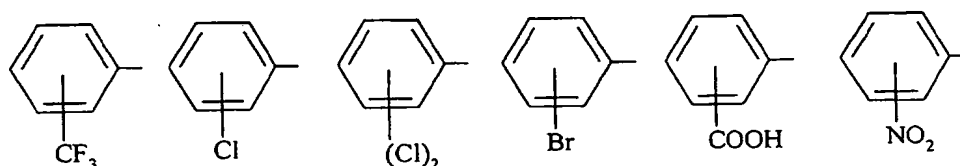
ladite composition contenant le composé de formule (IIter) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

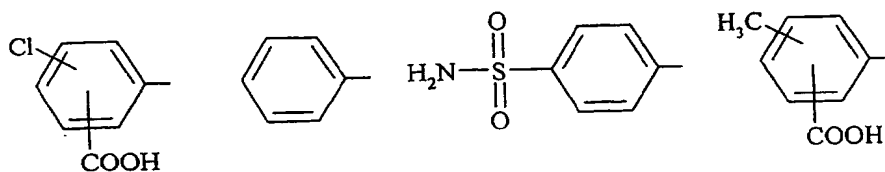
Selon un mode de réalisation avantageux, la composition pharmaceutique selon l'invention contient à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (II), (II'), (IIbis) ou (IIter) dans laquelle

— R_a représente :

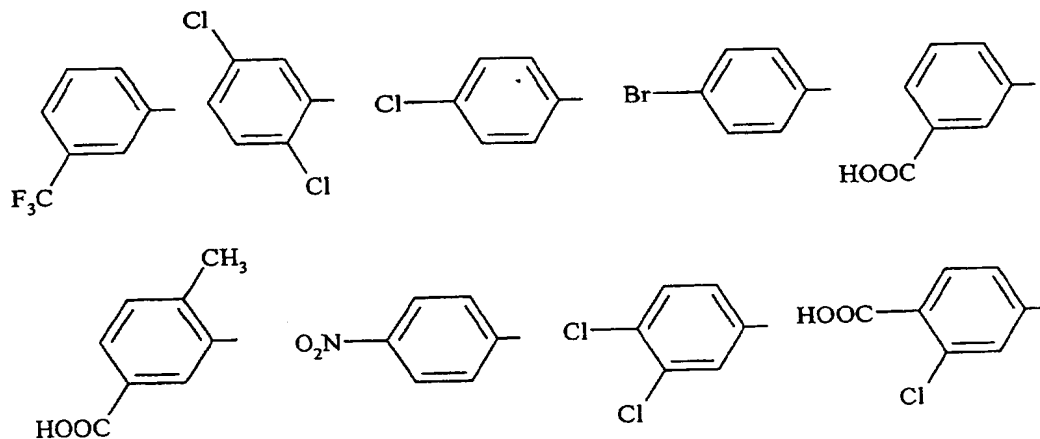


— et $(R_j)_i$ représente :

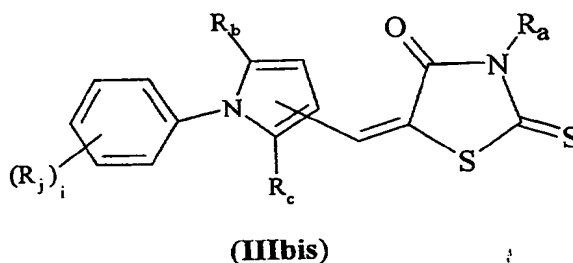




notamment :



La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IIIbis) suivante :



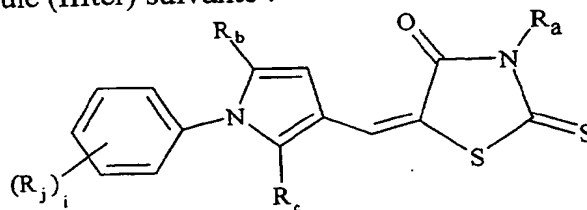
(IIIbis)

dans laquelle R_j, i, j, R_a, R_b et R_c sont tels que définis ci-dessus,

ladite composition contenant le composé de formule (IIIbis) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

Les composés de formule (IIIbis) sont des composés de formule (III') dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de soufre.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (III_{ter}) suivante :

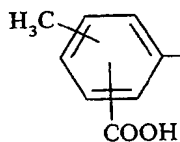
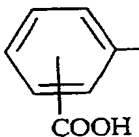
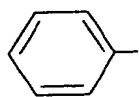
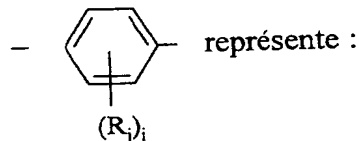
(III_{ter})

dans laquelle R_j , j , i , R_a , R_b et R_c sont tels que définis ci-dessus,

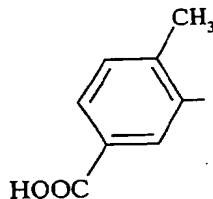
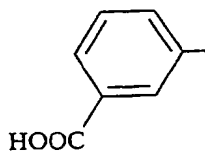
ladite composition contenant le composé de formule (III_{ter}) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (III), (III'), (III_{bis}) ou (III_{ter}) dans laquelle :

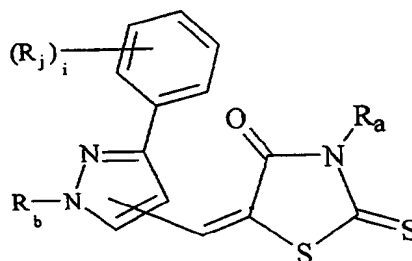
– R_a représente :



notamment :



La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IVbis) suivante :

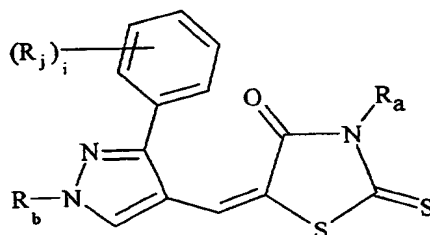


(IVbis)

dans laquelle R_j, j, i, R_a et R_b sont tels que définis ci-dessus, ladite composition contenant le composé de formule (IVbis) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

Les composés de formule (IVbis) sont des composés de formule (IV') dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de soufre.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IVter) suivante :

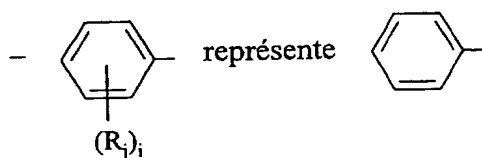


(IVter)

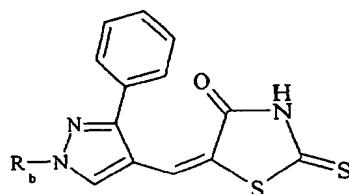
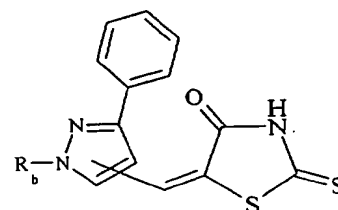
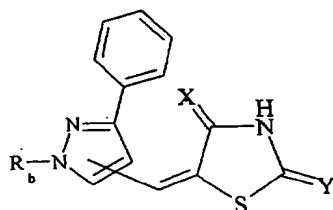
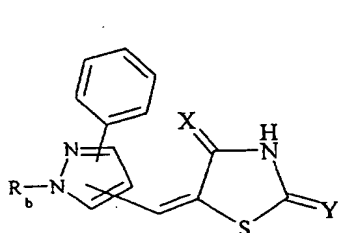
dans laquelle R_j, j, i, R_a et R_b sont tels que définis ci-dessus, ladite composition contenant le composé de formule (IVter) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IV), (IV'), (IVbis) ou (IVter) dans laquelle :

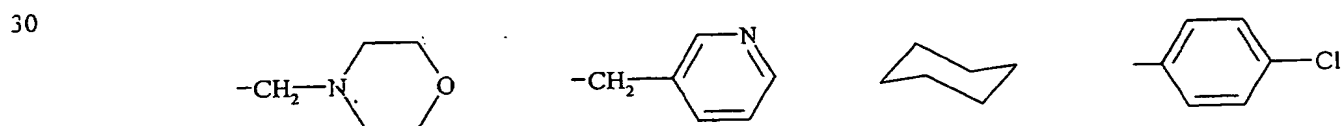
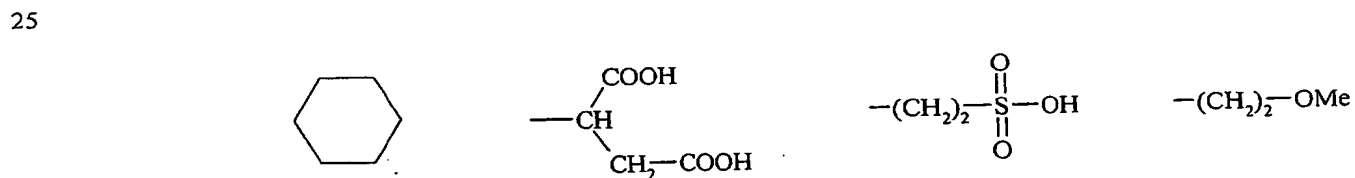
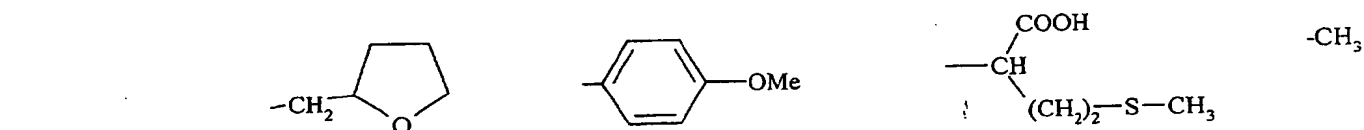
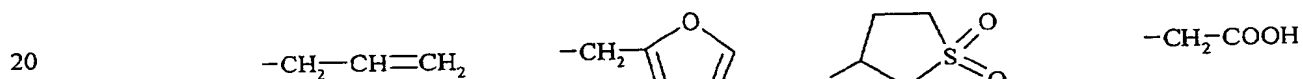
– R_a représente H, et




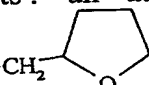
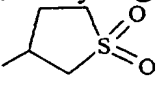
5 Ainsi, les composés préférés de l'invention, répondant respectivement aux formules (IV), (IV'), (IVbis) et (IVter), sont les suivants :



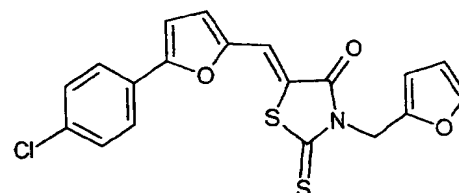
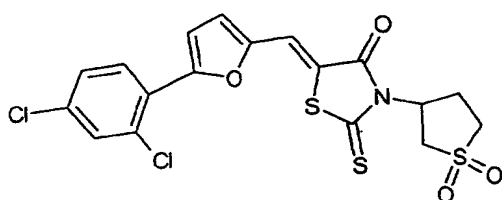
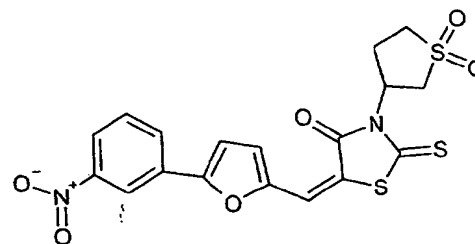
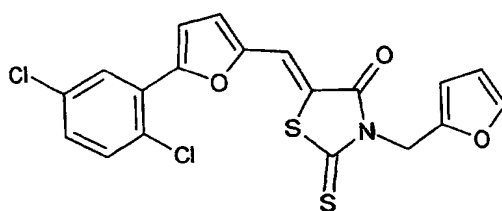
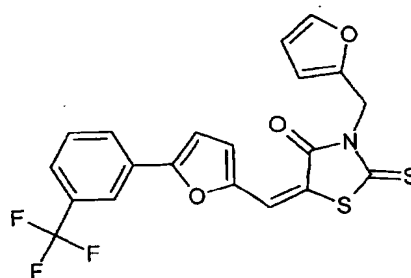
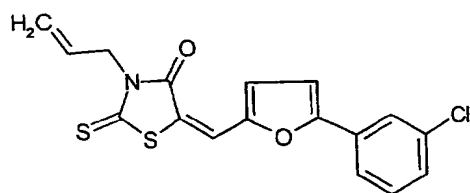
Une composition pharmaceutique avantageuse selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient un composé de formule (II), (II'), (Iibis) ou (IIter) dans laquelle R_a représente notamment l'un des groupes suivants :



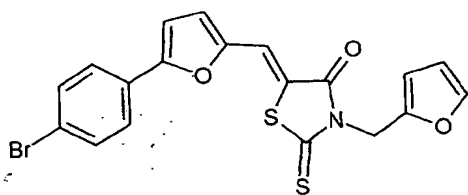
Une composition pharmaceutique selon la présente invention est caractérisée en ce qu'elle contient un composé de formule (III), (III'), IIIbis) ou (IIIter) dans laquelle R_a représente l'un des groupes suivants: un atome d'hydrogène, un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ou un groupe $-\text{CH}_2-$ 

Une composition pharmaceutique selon la présente invention est caractérisée en ce qu'elle contient un composé de formule (IV), (IV'), IVbis) ou (IVter) dans laquelle R_a représente l'un des groupes suivants: un atome d'hydrogène, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$, $-\text{CH}_2-$  ou  et R_b représente un atome de fluor ou un atome de chlore.

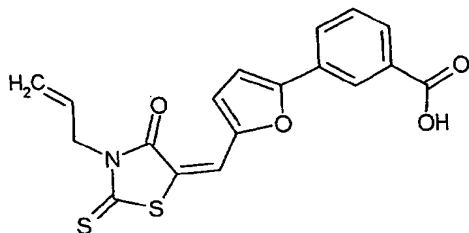
La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, un composé répondant à l'une des formules suivantes :



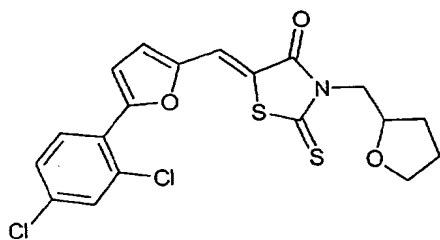
5



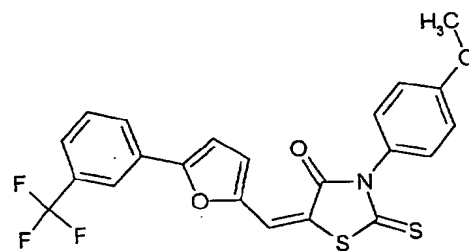
10



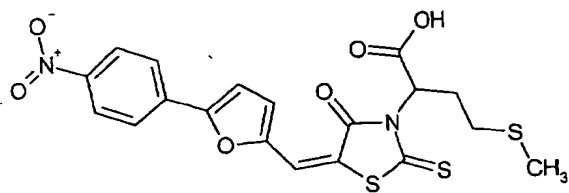
15



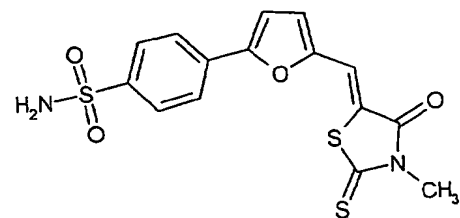
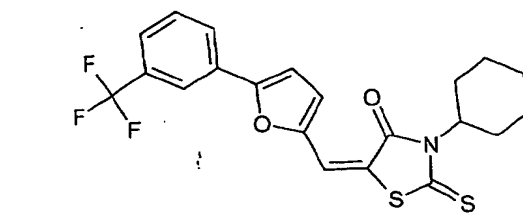
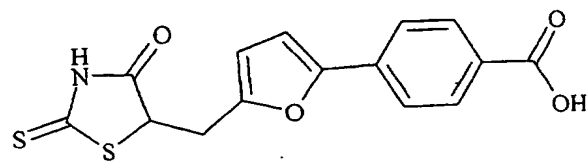
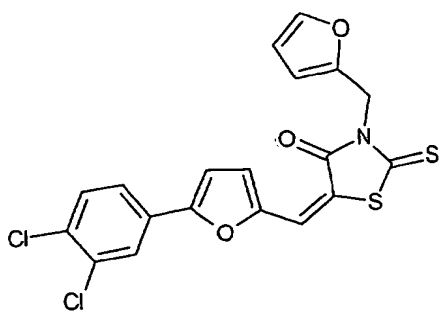
20

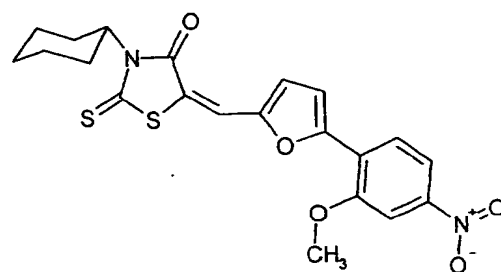
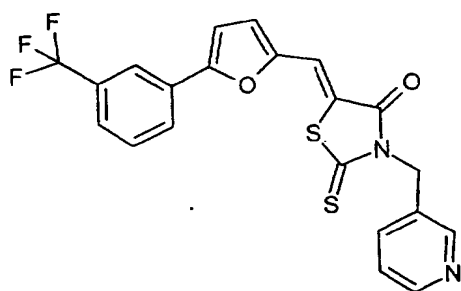
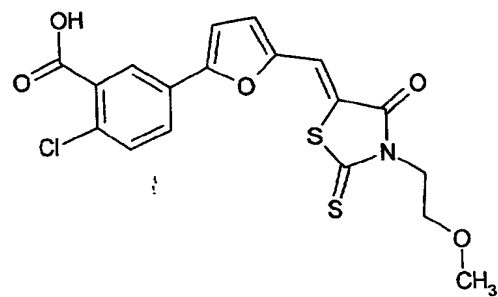
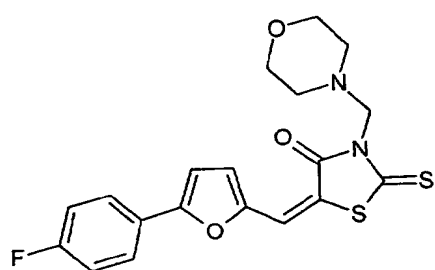
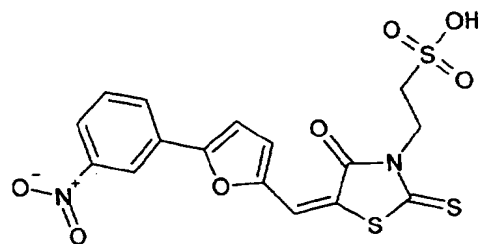
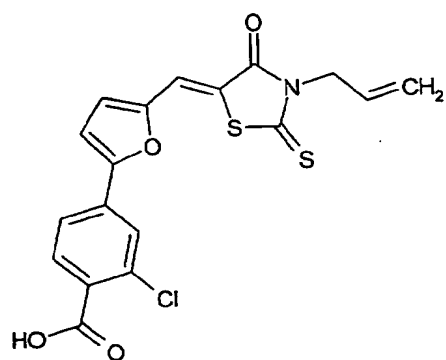
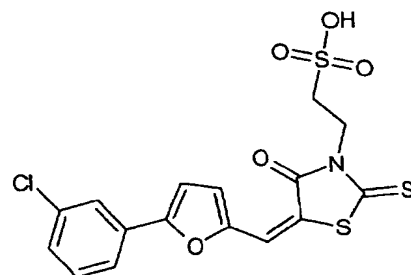
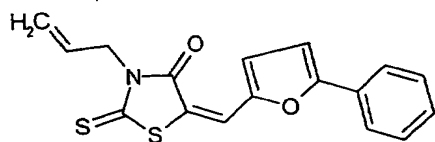
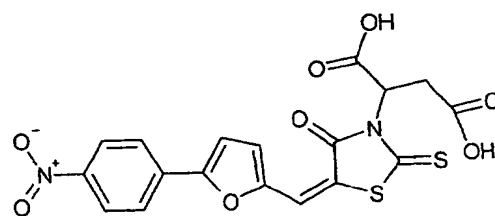
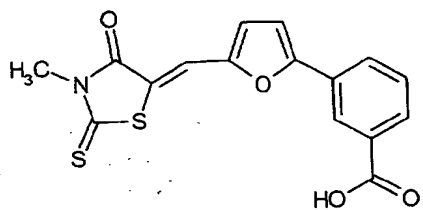


25

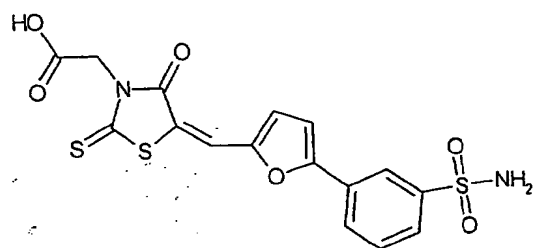


30

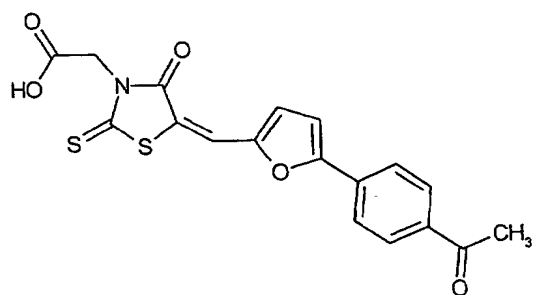




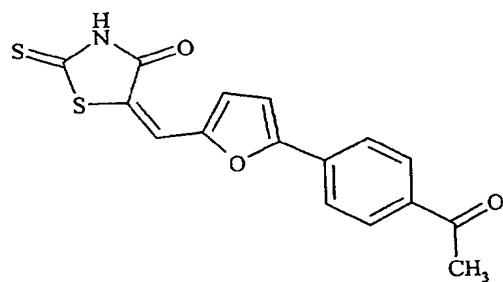
5



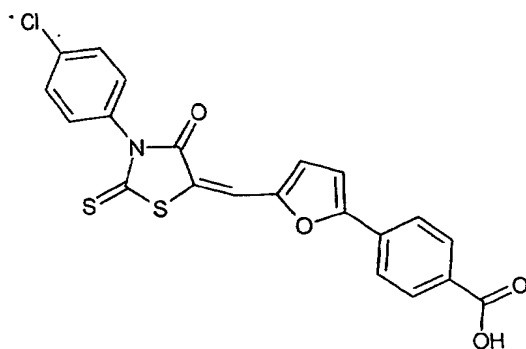
10



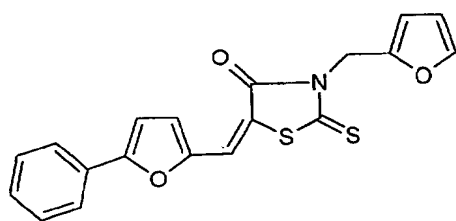
15



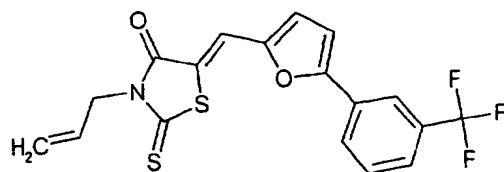
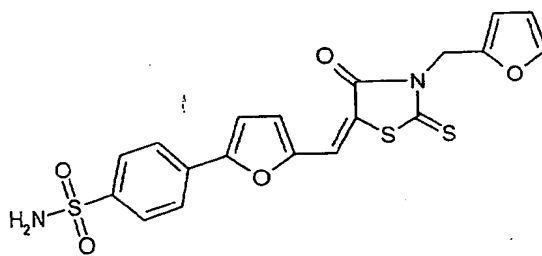
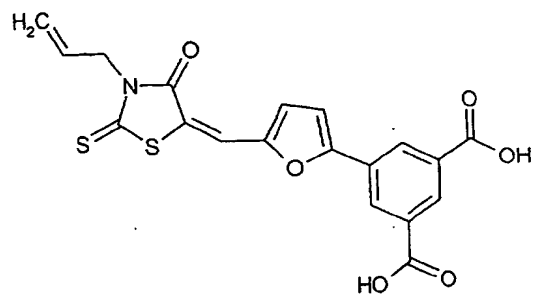
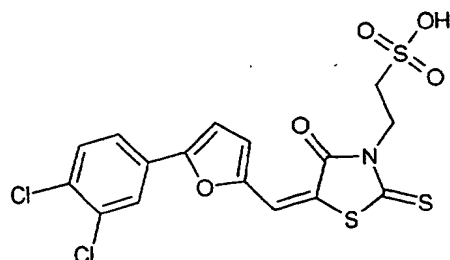
20



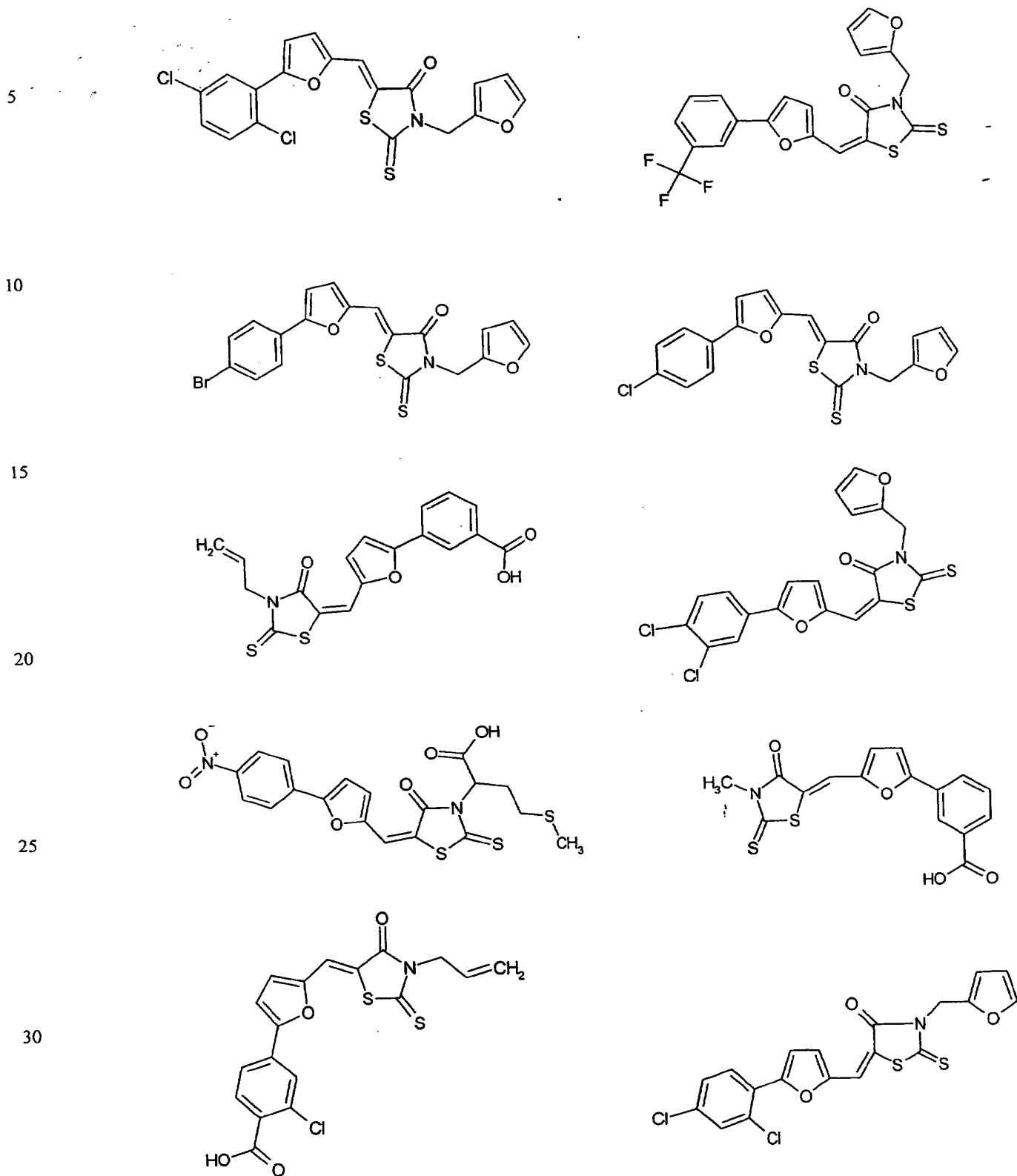
25

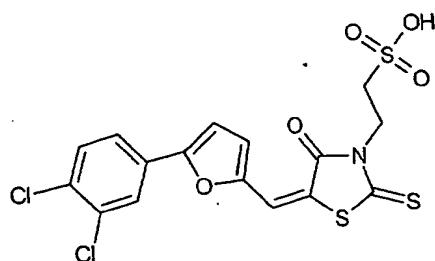
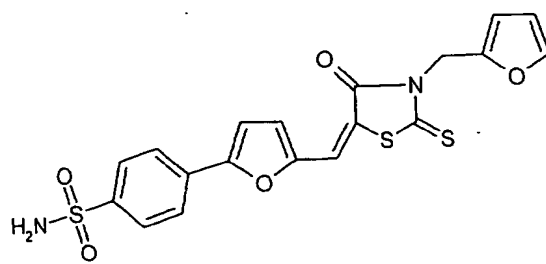
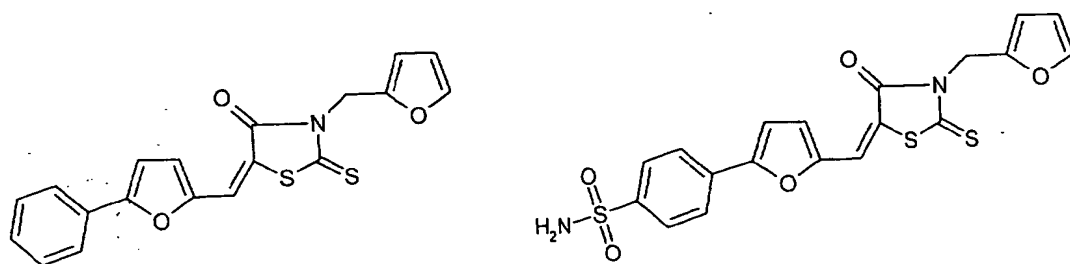


30

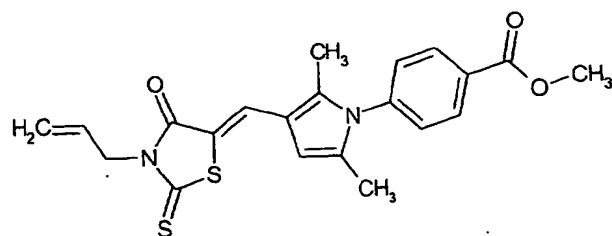
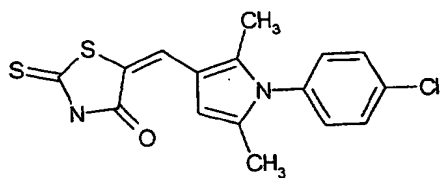
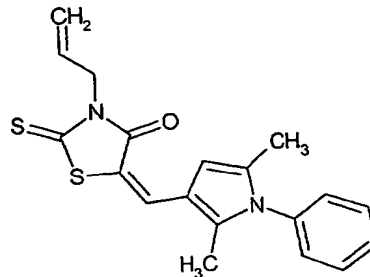
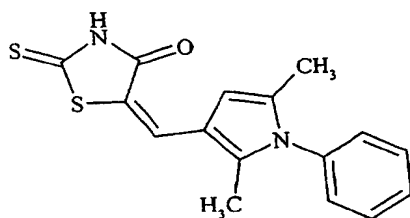


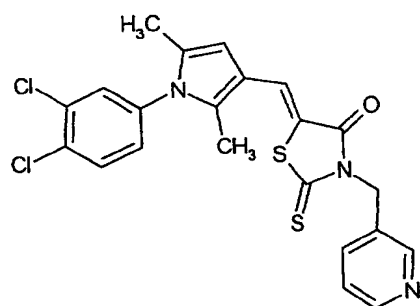
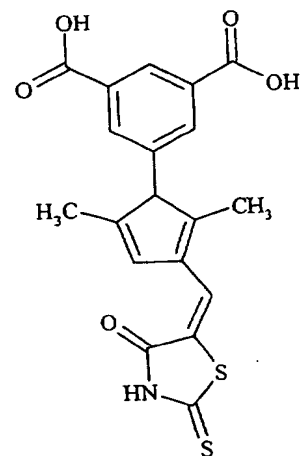
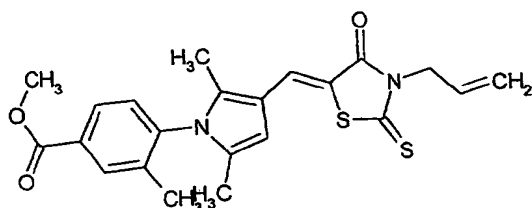
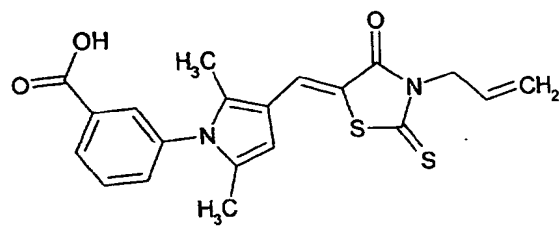
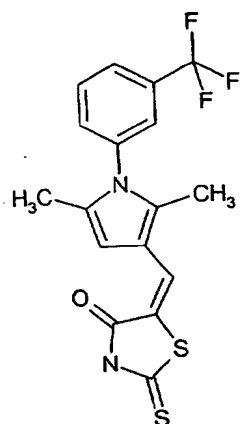
Une composition pharmaceutique avantageuse de l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, le composé de formule suivante :



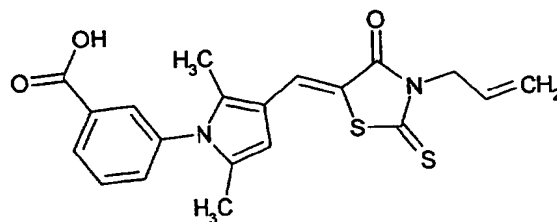


La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, un composé répondant à l'une des formules suivantes :

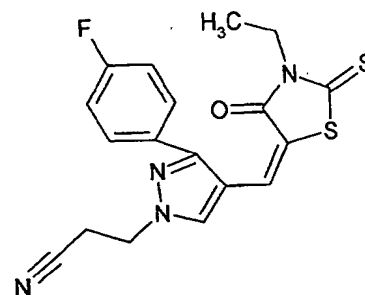
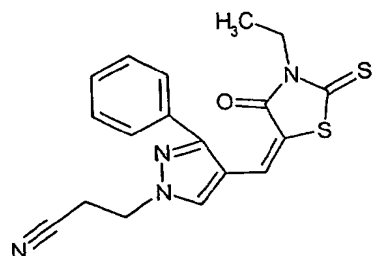




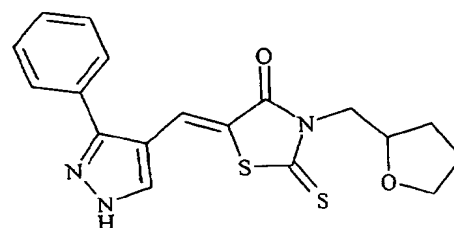
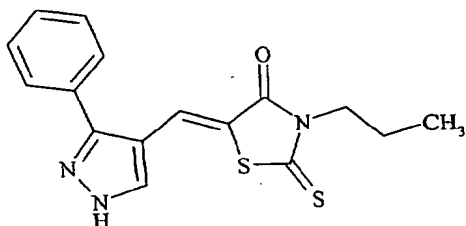
Une composition pharmaceutique avantageuse selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, le composé de formule suivante :



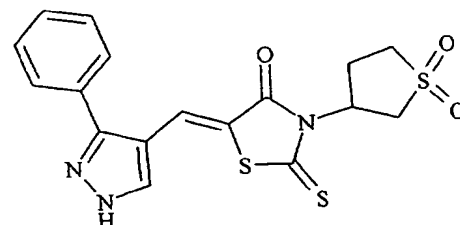
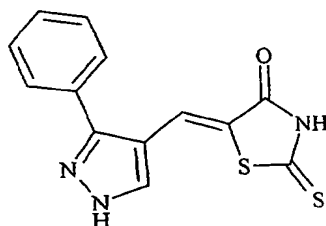
5



10

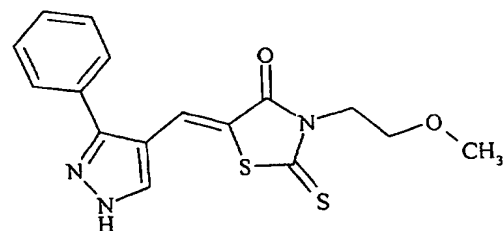
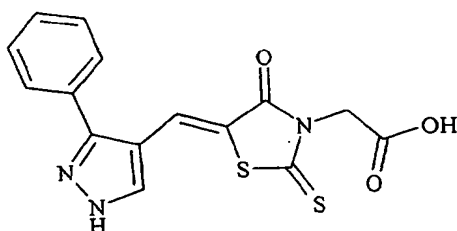


15

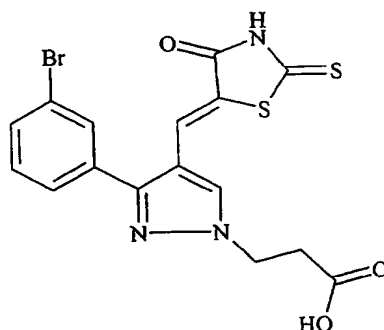


20

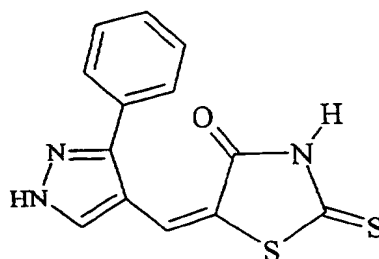
25



30



Une composition pharmaceutique avantageuse selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, le composé de formule suivante :



La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle comprend l'un au moins des composés tels que définis ci-dessus, à raison d'environ 0,1 à environ 200 mg/kg/dose unitaire.

La présente invention concerne également l'utilisation des composés tels que définis ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'infections microbiennes.

Lesdites infections sont notamment liées aux bactéries *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Fusobacterium* et *Peptostreptococcus*. Plus précisément, les bactéries sont les suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* groupe C D, *Streptococcus adjacens*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Bacteroides fragilis*.

La présente invention concerne également l'utilisation des composés tels que définis ci-dessus pour empêcher la colonisation de biomatériaux tels que des prothèses

par des biofilms bactériens. Dans le cadre de la présente invention, les composés pourront être inclus dans lesdits biomatériaux ou adsorbés à leur surface.

La présente invention concerne également des composés répondant à la formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

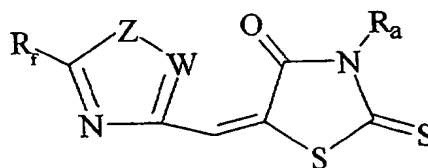
- X, Y et R_a sont tels que définis ci-dessus, et
- A représente un hétérocycle à 5 chaînons choisis parmi les suivants : 1,2,4-oxadiazole ; 1,2,4-thiadiazole ; 1,2,4-triazole ; 1,3,4-oxadiazole ; 1,3,4-thiadiazole ; 1,3,4-triazole ; imidazole ; oxazole et thiazole.

Les hétérocycles préférés pour A répondent donc aux formules suivantes :

1,2,4-oxadiazole	1,2,4-thiadiazole	1,2,4-triazole	1,3,4-oxadiazole	1,3,4-thiadiazole	1,3,4-triazole

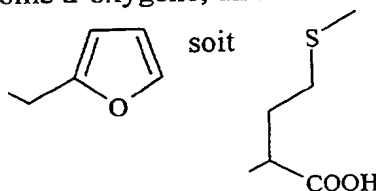
imidazole	oxazole	thiazole

La présente invention concerne également les composés tels que définis ci-dessus répondant à la formule suivante :

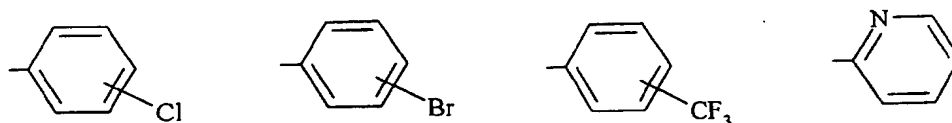


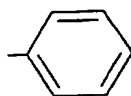
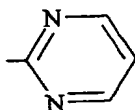
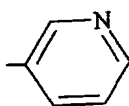
dans laquelle :

- W représente CH ou N,
- Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe NH ;
- R_a représente soit

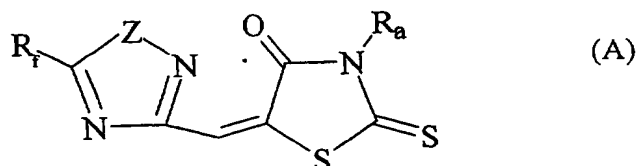


- R_f représente l'un des groupes suivants :



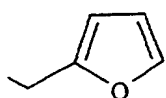


Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, les composés tels que définis ci-dessus répondent à la formule (A) suivante :

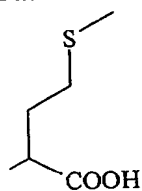


dans laquelle :

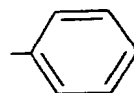
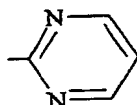
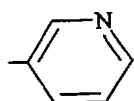
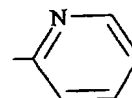
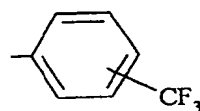
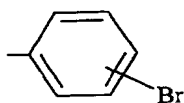
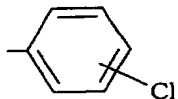
- Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe NH ;
- R_a représente soit



soit



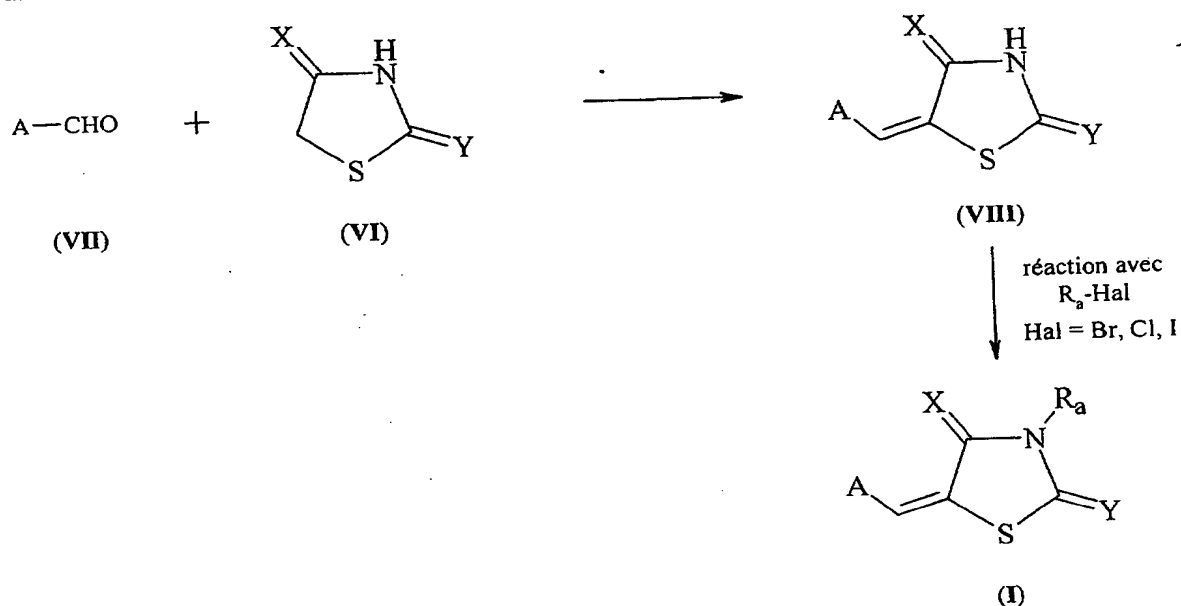
- R_f représente l'un des groupes suivants :



Procédés de préparation des composés de l'invention

Le composé de formule (I) peut être obtenu selon deux méthodes distinctes.

La première méthode (Méthode 1) peut être représentée par le schéma réactionnel suivant :



A, X, Y et R_a étant tels que définis à propos de la formule (I) ci-dessus.

On soumet un composé de structure générale (VI) avec un dérivé carbonylé tel qu'un aldéhyde de structure générale (VII) pour obtenir un composé de structure générale (VIII). Ensuite ce composé de structure générale (VIII) est transformé en composé de structure générale (I) par une réaction avec un composé halogéné de type R_a-Hal , Hal représentant un atome d'halogène choisi parmi le brome, le chlore ou l'iode. Les composés de structure générale (VI) sont commerciaux et leur synthèse est largement décrite dans la littérature. Les composés de structure générale (VII) sont soit des produits commerciaux, soit des produits dont la synthèse est largement décrite dans la littérature. Les produits de structure R_a-Hal sont aussi, soit des produits commerciaux soit des produits dont la synthèse est largement décrite dans la littérature.

La première étape de ce procédé consiste en une condensation de type Knoevenagel entre un composé à méthylène actif de formule générale (VI), ici la 2-thioxo-thiazolidin-4-one ($X=O$; $Y=S$) ou la thiazolidine-2,4-dione ($X=O$; $Y=O$) ou la 4-thioxo-thiazolidin-2-one ($X=S$; $Y=O$) ou la thiazolidine-2,4-dithione ($X=S$; $Y=S$) avec un composé carbonylé de

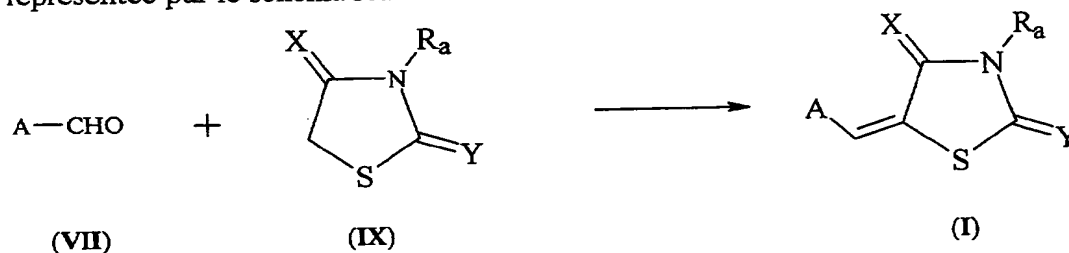
structure générale (VII) comme un aldéhyde pour conduire à un composé de formule générale (VIII) de type 5-hétéroarylylidène-2-thioxo-thiazolidin-4-one ($X=O$; $Y=S$) ou 5-hétéroarylylidène-thiazolidine-2,4-dione ($X=Y=O$) ou 5-hétéroarylylidène-4-thioxo-thiazolidin-2-one ($X=S$; $Y=O$) ou 5-hétéroarylylidène-thiazolidine-2,4-dithione ($X=Y=S$).

Cette réaction se déroule à reflux dans un solvant organique comme le toluène, le xylène, en présence d'une catalyse acido-basique comme tout mélange d'un acide carboxylique (acide acétique, propionique, etc) avec une amine secondaire (morpholine, pipéridine, etc...) ou un sel d'acide carboxylique (acétate de sodium, acétate d'ammonium etc...). Cette première étape est notamment décrite dans les publications suivantes : *J. Pharm. Belg.* (1956) 3, 5-6 ; *J. Org. Chem.* (1958) 23, 112-113 ; *J. Am. Chem. Soc.* (1948) 70, 503.

Le procédé susmentionné s'applique également aux composés dans lesquels X ou Y représente un groupe NH (voir notamment *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (1991) 39(3), 580-3) ou NMe (voir notamment *Zhonghua Yaoxue Zazhi* (1992) 44(6), 501-7). De manière alternative, les composés dans lesquels X ou Y représente un groupe NMe peuvent être obtenus en convertissant la 2-thioxo-thiazolidin-4-one en 2-méthylamino-thiazolidin-4-one selon le document *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Allemagne, 320(4), 329-337, 1987).

La seconde étape consiste en une substitution nucléophile. Plus exactement, il s'agit d'une réaction de substitution sur un dérivé halogéné de formule générale R_a -Hal avec une forme activée de la formule (VIII), à savoir tout sel alcalin ou alcalino-terreux. Cette forme activée peut être obtenue sous forme d'une nouvelle entité stable à l'aide d'un hydrure alcalin (NaH , KH , CaH_2 , etc...) ou momentanément dans le milieu réactionnel en présence d'une base minérale comme le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le carbonate de césium, etc. Cette seconde étape est notamment décrite dans les publications suivantes : *Pak. J. Sci. Ind. Res.* (1992) 35, 12, 489-491 et *Collect. Czech. Chem. Comm.* (1981) 46, 2, 436-445.

La seconde méthode de préparation (Méthode 2) de composés de formule (I) peut être représentée par le schéma réactionnel suivant :



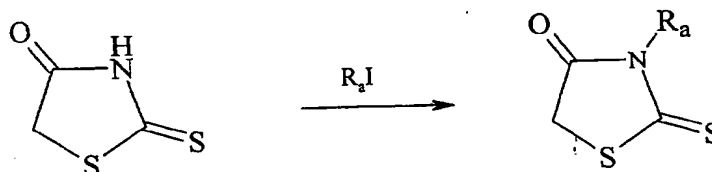
Cette seconde méthode est caractérisée en ce que l'on soumet un produit de formule générale (VII) avec un produit de formule générale (IX) en milieu basique ou en catalyse acido-basique. Cette réaction se déroule à reflux dans un solvant organique comme le toluène, le xylène, en présence d'une catalyse acido-basique comme tout
 5 mélange d'un acide carboxylique (acide acétique, propionique, etc) avec une amine secondaire (morpholine, pipéridine, etc...) ou un sel d'acide carboxylique (acétate de sodium, acétate d'ammonium etc....). Elle peut aussi se dérouler en présence de pipéridine, d'une solution éthanolique d'ammoniaque, ou bien en milieu solide sous radiation de micro onde (KF/Al_2O_3). Ce procédé est notamment décrit dans les
 10 publications suivantes : *Bioorg. Med. Lett.* (2001) 11, 2, 91-94 ; *Chem. Europ. J.* (2001) 7, 20, 4395-4402 et *J. Am. Chem. Soc.* (1951) 73, 2357.

Les composés de formule (IX) peuvent être obtenus de différentes façons :

1) par alkylation directe de la rhodanine (composé de formule (VI) dans laquelle $X=O$ et $Y=S$) :

15 On soumet un composé de formule (VI) avec un dérivé halogéné ou un alcool en présence d'une base ou d'un agent de condensation comme la DEAD (diéthylazodicarboxylate) ou la DIAD (diisopropylazodicarboxylate) (réaction de Mitsunobu : *Chem. Abst.* (1960) 21074 ; *Gazz. Chim. Ital.* (1942) 72, 515-518), ou d'une amine en présence de formol (*Zh. Org. Khim.* (1970) 6, 1738-1744).

20 Un exemple d'une telle réaction avec un dérivé halogéné est décrit dans la publication *Khim. Geterotsikl. Soedin* (1971) 7, 189-191, selon le schéma réactionnel suivant :



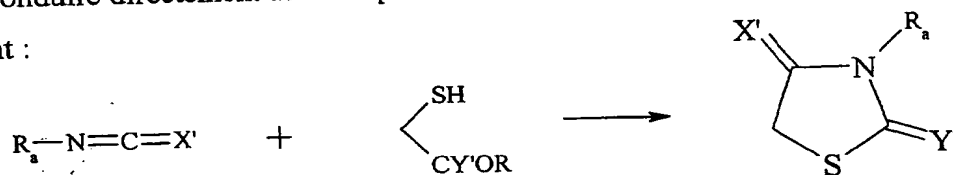
25 R_a étant tel que défini précédemment.

La base préférée dans cette réaction est une trialkylamine comme la triéthylamine (TEA).

30 2) à partir des isothiocyanates ou isocyanates :

On soumet un composé répondant à la formule (X) suivante : $R_a-N=C=X'$ dans laquelle X' représente O ou S, avec un dérivé de l'acide thioglycolique (forme acide ou ester) en présence d'un agent déshydratant ou d'une amine tertiaire telle que la TEA,

pour conduire directement aux composés de structure (IX'), selon le schéma réactionnel suivant :



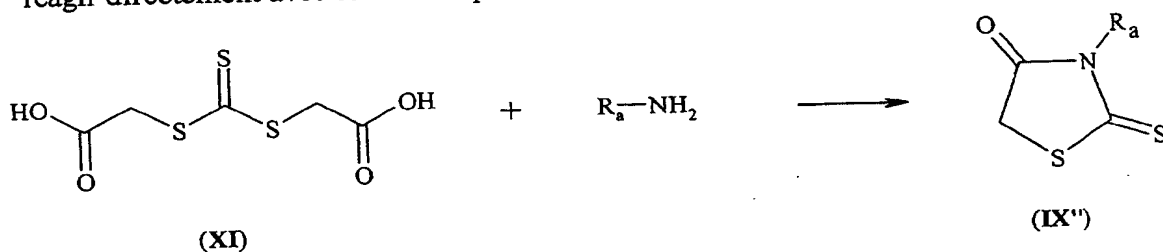
R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,

X' et Y' représentant indifféremment l'un de l'autre un atome d'oxygène ou de soufre.

Pour ce procédé particulier, on pourra faire référence aux publications suivantes :

Hel. Chim. Acta (1952) **35**, 1744-1746 ; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2001) **11**, 2, 91-94.

3) d'une façon plus générale, à partir du composé de formule (XI) en faisant réagir directement avec une amine primaire, selon le schéma réactionnel suivant :



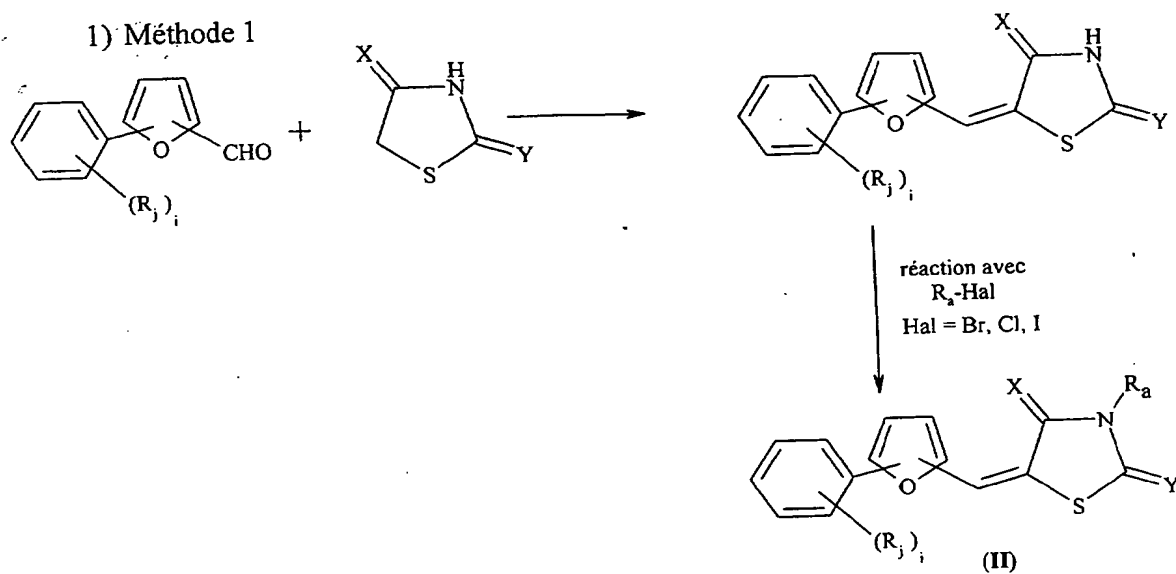
Ce cas particulier correspond au cas précis des thiazolones (X=O et Y=S).

Cette réaction s'effectue dans un alcool en présence d'une base minérale telle que des carbonates de métaux alcalins et alcalinoterreux (*Zh. Obshch. Khim.* (1957) **27**, 2177-2181 ; *Chim. Abst.* (1960) 6689).

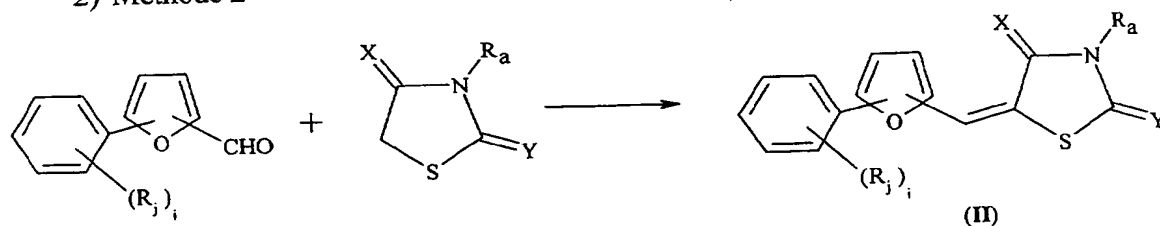
Les protocoles susmentionnés peuvent également être utilisés pour préparer les composés répondant aux formules (II), (II'), (IIbis), (IIter), ainsi que les composés répondant aux formules (III), (III'), (IIIbis), (IIIter) et les composés répondant aux formules (IV), (IV'), (IVbis), (IVter).

Plus précisément, les composés de formule (II) peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1

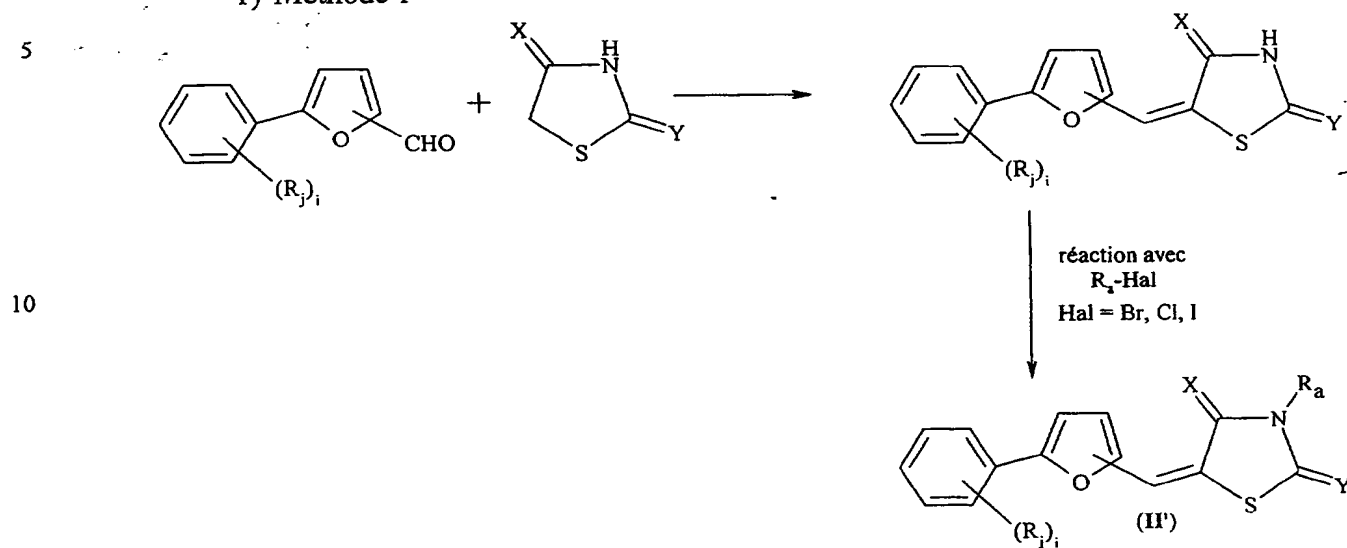


2) Méthode 2

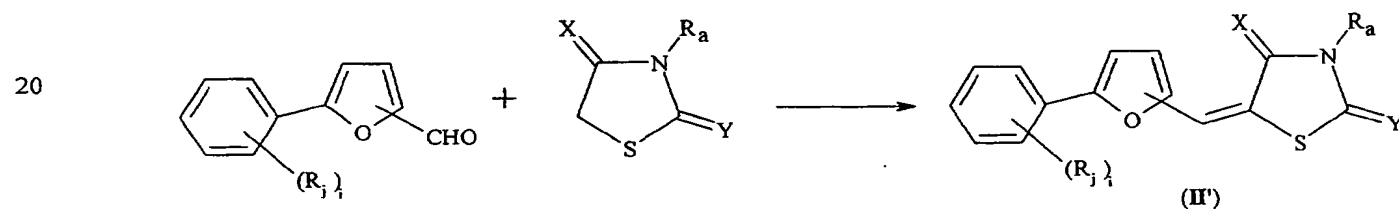


Les composés de formule (II') peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1



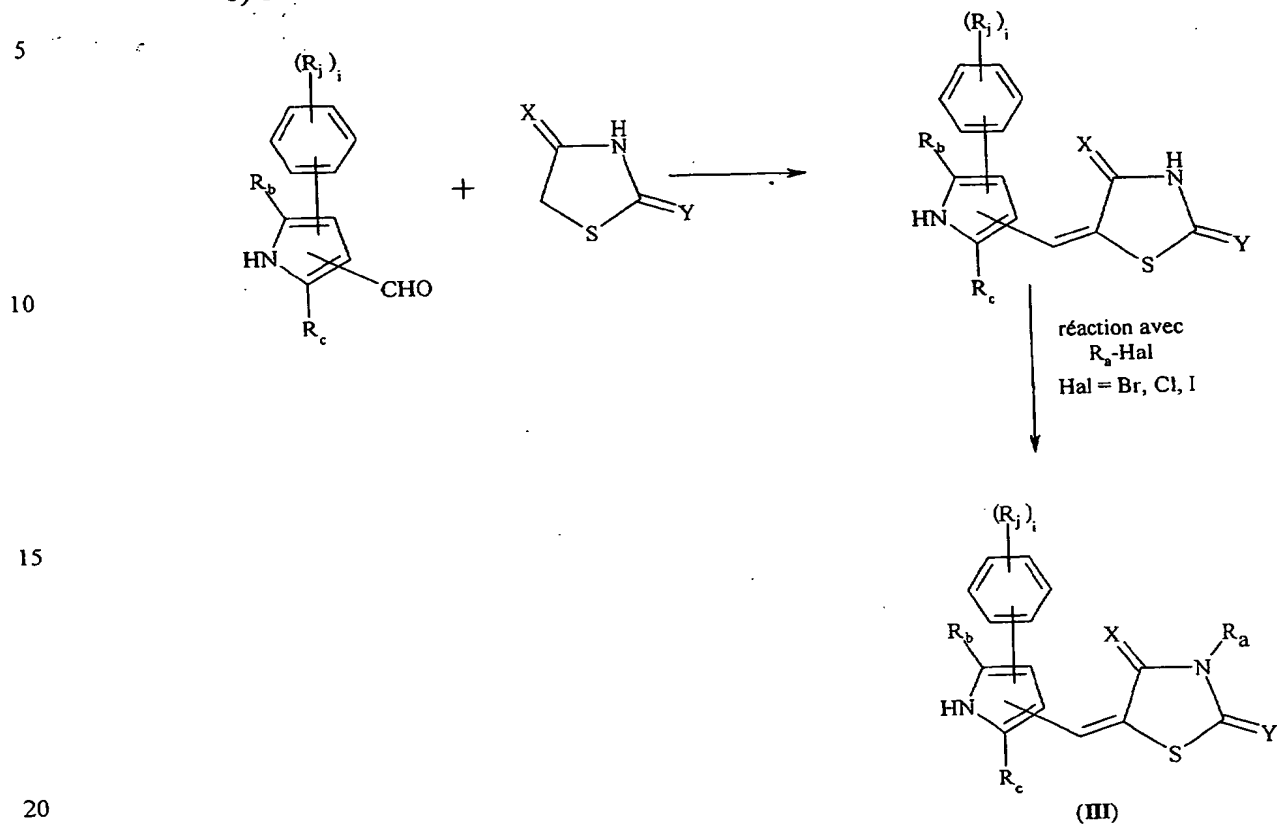
2) Méthode 2



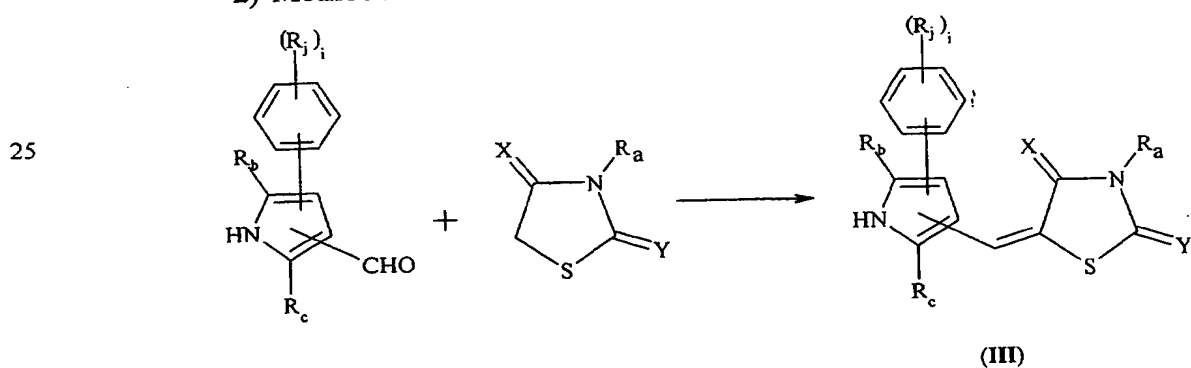
i, R_j , R_a , X et Y étant tels que définis ci-dessus pour la formule (II)

Les composés de formule (III) peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1

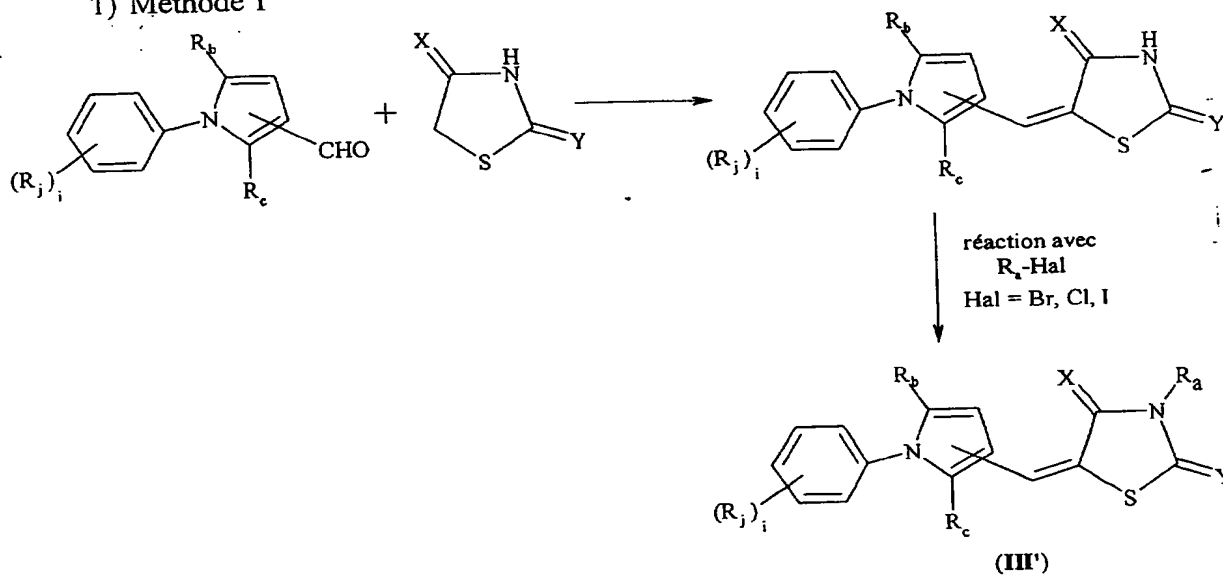


2) Méthode 2

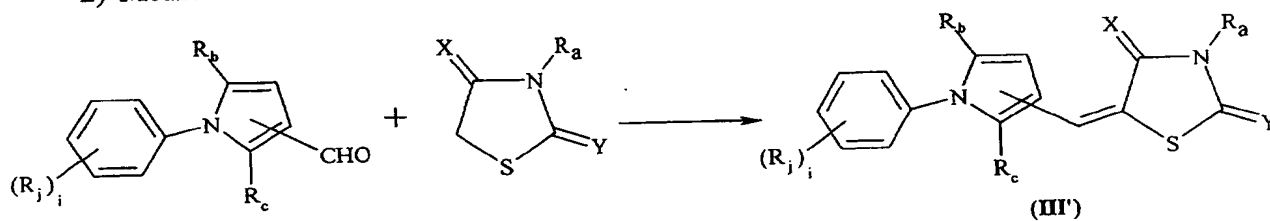


Les composés de formule (III') peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1



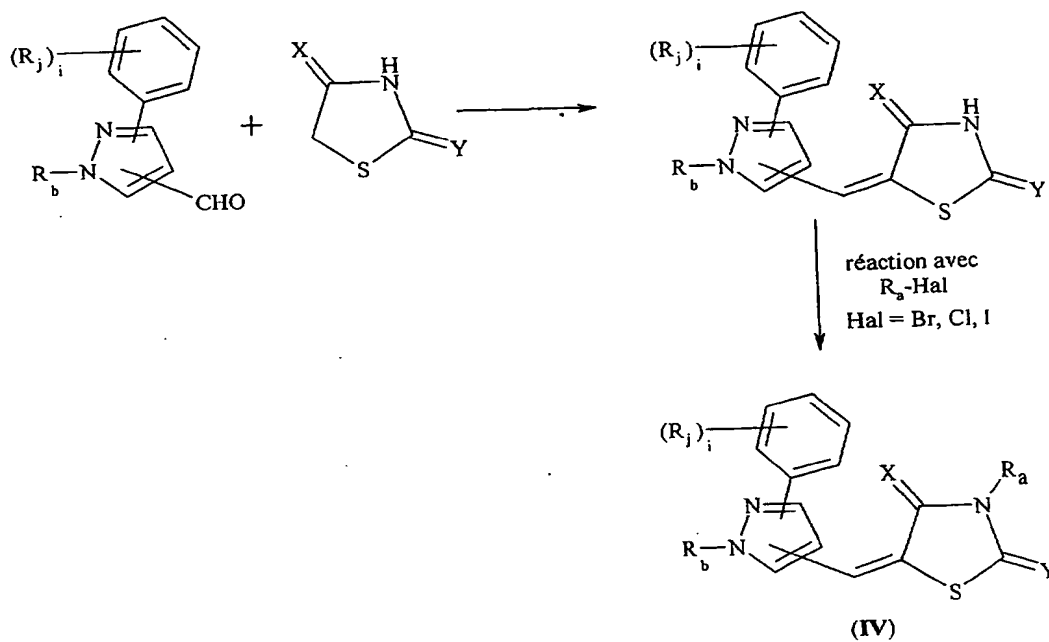
2) Méthode 2



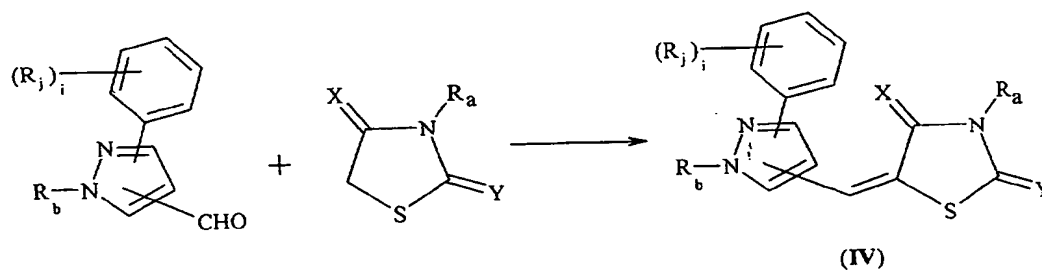
i, R_j, R_a, R_b, R_c, X et Y étant tels que définis ci-dessus pour la formule (III)

Les composés de formule (IV) peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1

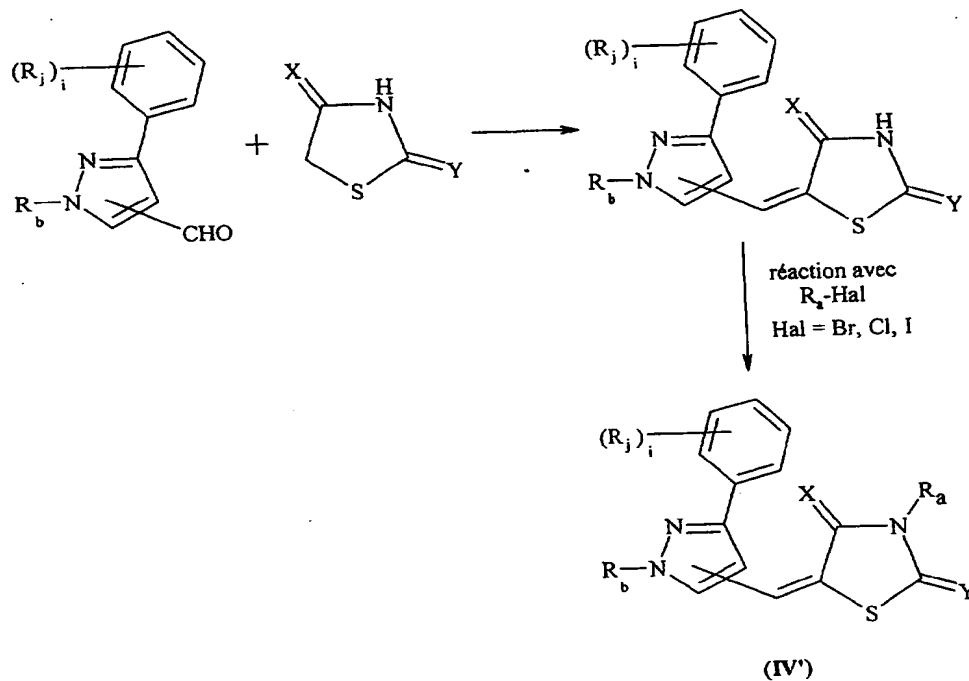


2) Méthode 2

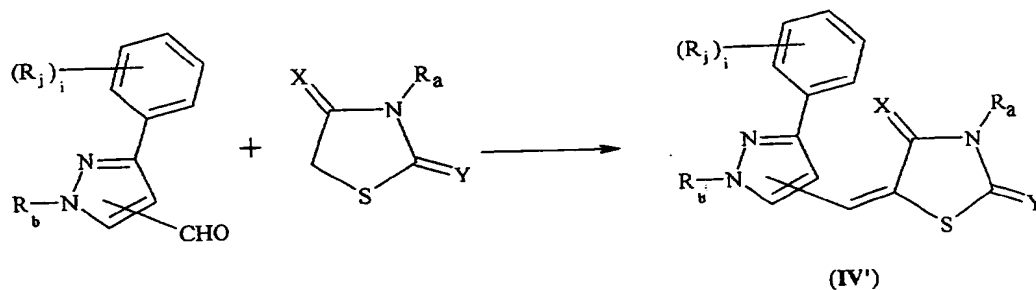


Les composés de formule (IV') peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1



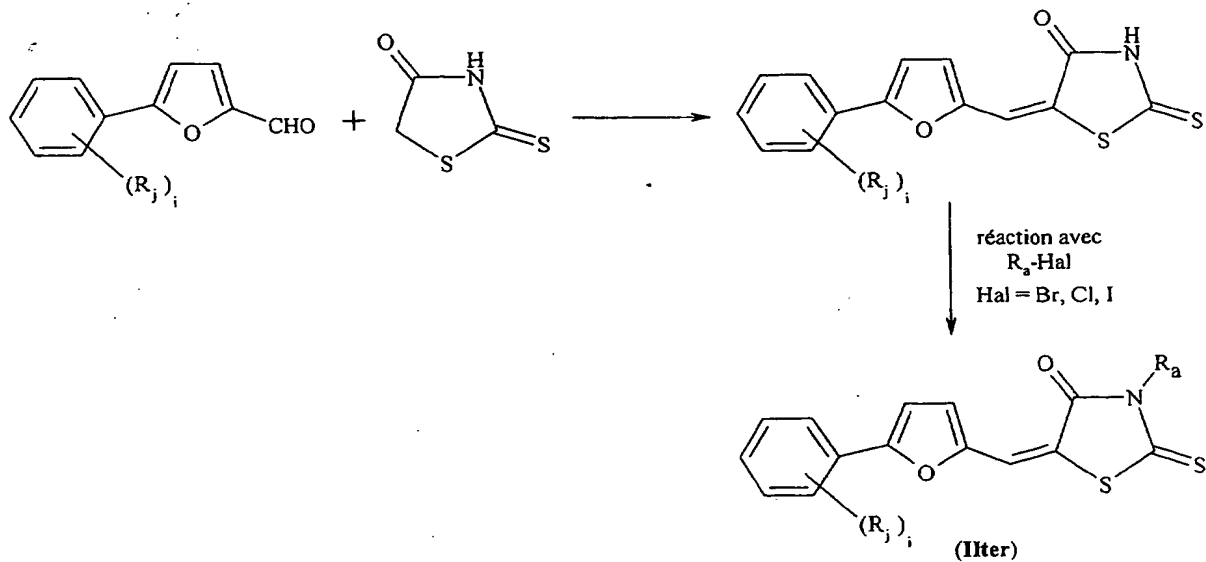
2) Méthode 2



i, R_j , R_a , R_b , X et Y étant tels que définis ci-dessus pour la formule (IV)

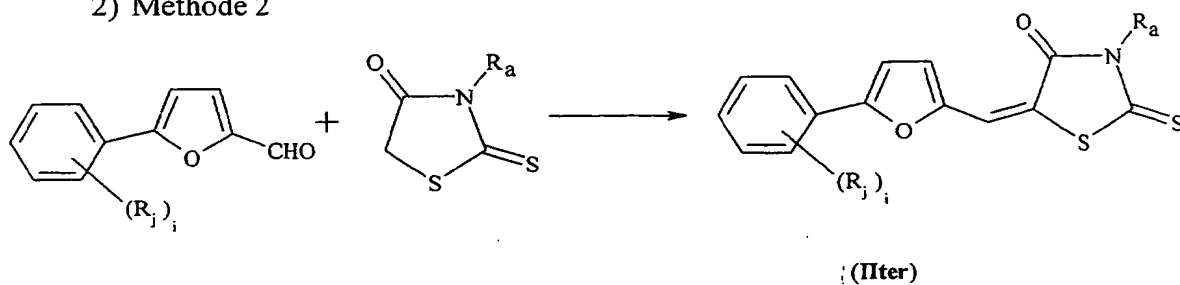
Les composés de formule (IIter) peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1



R_j , R_a et i étant tels que définis ci-dessus pour la formule (II)

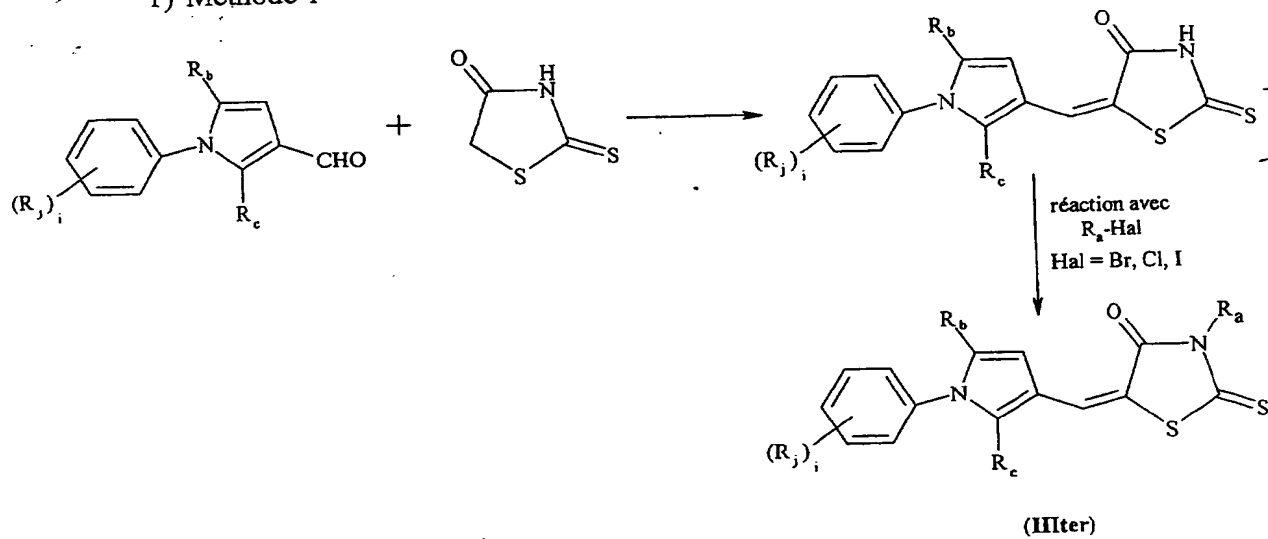
2) Méthode 2



R_j , R_a et i étant tels que définis ci-dessus pour la formule (II)

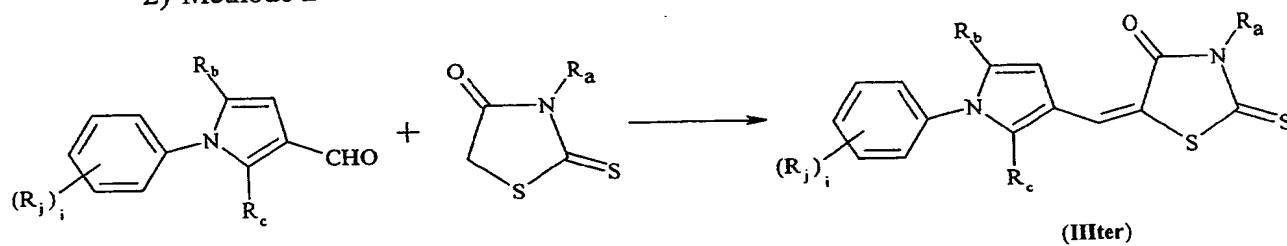
Les composés de formule (III_{ter}) peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1



R_j, R_a, R_b, R_c et i étant tels que définis ci-dessus pour la formule (III)

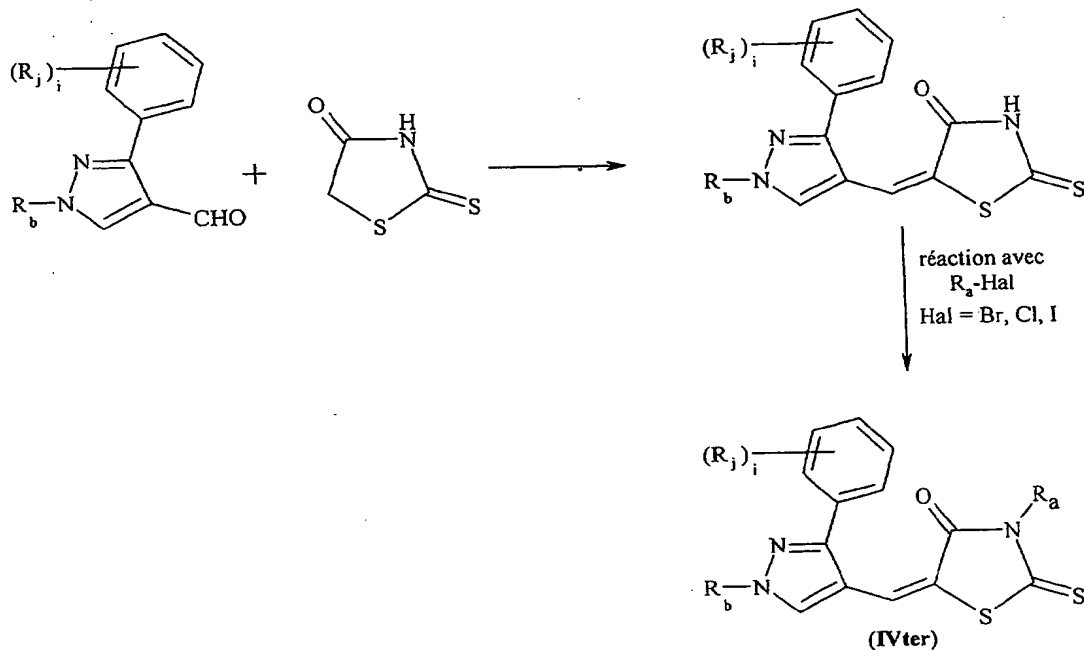
2) Méthode 2



R_j, R_a, R_b, R_c et i étant tels que définis ci-dessus pour la formule (III)

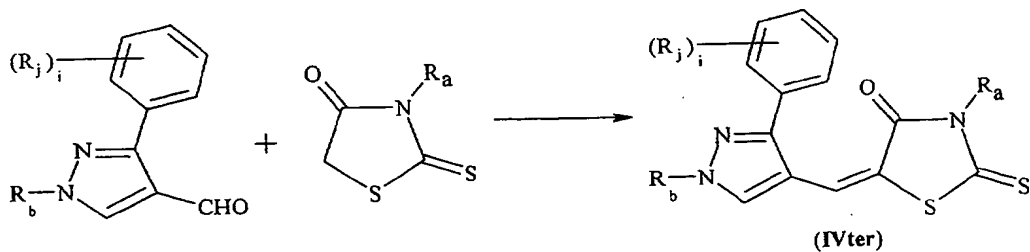
Les composés de formule (IVter) peuvent être obtenus selon l'un des schémas réactionnels suivants :

1) Méthode 1



R_j , R_a , R_b et i étant tels que définis ci-dessus pour la formule (IV)

2) Méthode 2



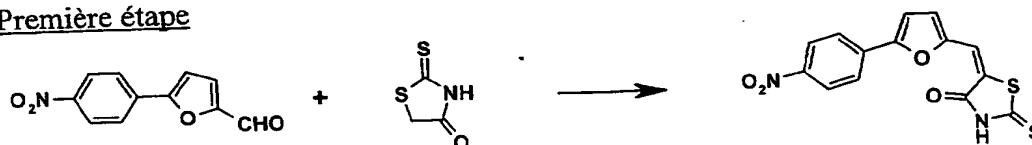
R_j , R_a , R_b et i étant tels que définis ci-dessus pour la formule (IV)

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Préparation des composés

Exemples avec la méthode 1

Première étape



Dans un ballon de 125 ml on introduit séquentiellement dans 60 ml d'acide acétique : 5,19 g de 5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carbaldéhyde ; 3,18 g de 2-thioxo-thiazolidin-4-one puis 1,96 g d'acétate de sodium préalablement séché sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 4 heures. Durant la montée en température, le milieu réactionnel passe progressivement d'une suspension jaune à une suspension épaisse de couleur rouge orangée. Le milieu réactionnel est étendu avec de l'acétate d'éthyle puis filtré pour donner 7,62 g d'un solide rouge orangé de point de fusion supérieur à 300°C (rendement 94 %).

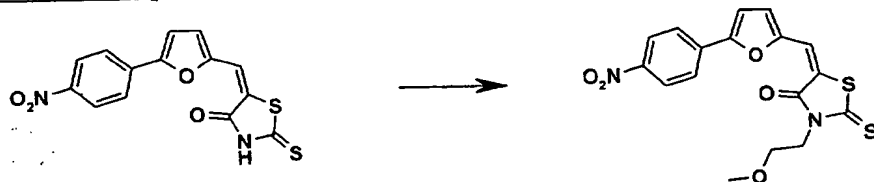
^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 8,418-8,388 (doublet, $J = 9$ Hz, 2 H) ; 8,072-8,042 (doublet, $J = 9$ Hz, 2H) ; 7,609-7,596 (doublet, $J = 3,75$ Hz, 1H) ; 7,535 (singulet, 1H) ; 7,372-7,360 (doublet, $J = 3,75$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 196,7 ; 155,4 ; 151,2 ; 147,2 ; 134,7 ; 125,4 ; 125,2 ; 122,4 ; 116,9 ; 114,1

Remarque :

Le 5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carbaldéhyde est commercialisé par Aldrich ou bien peut être préparé selon les références suivantes : *Austr. J. Chem.*, **26**, 1973, 1059-1065 ; *Org. Lett.*, **3**, 11, 2001, 1677-1680 ; *Synthesis*, **11**, 2001, 1681-1685.

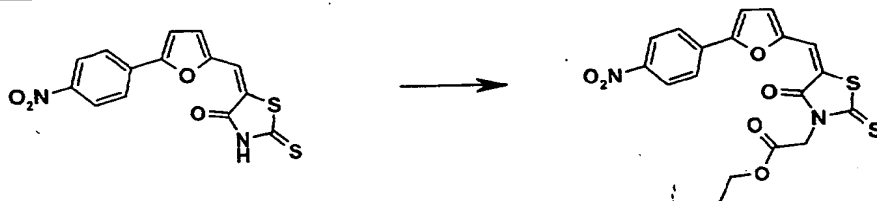
La 2-thioxo-thiazolidin-4-one est commercialisée chez Acros, Aldrich, etc...

Deuxième étape

Dans un ballon de 50 ml on introduit séquentiellement dans 25 ml de DMF : 3,3 g de 5-[5-(4-nitro-phényl)-furan-2-ylméthylène]-2-thioxo-thiazolidin-4-one obtenu à la première étape ; 3,9 g de carbonate de césium ; 5 ml de 1-bromo-2-méthoxy-éthane. Le milieu réactionnel est ensuite porté à 50°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite étendu avec de l'eau glacée puis le précipité est filtré pour donner 2,9 g d'un solide orange (rendement 74 %)

^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 8,418-8,388 (doublet, $J = 9$ Hz, 2 H) ; 8,072-8,042 (doublet, $J = 9$ Hz, 2H) ; 7,609-7,596 (doublet, $J = 3,75$ Hz, 1H) ; 7,535 (singulet, 1H) ; 7,372-7,360 (doublet, $J = 3,75$ Hz, 1H) ; 4,25 (triplet, $J = 5,3$ Hz, 2H) ; 3,64 (triplet, $J = 5,3$ Hz, 2H) ; 3,3 (singulet, 3H)

Le composé ainsi obtenu est un composé de formule (IIter) dans laquelle $i = 1$, R_j représente un groupe NO_2 et R_a représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$.

Deuxième étape (autre exemple)

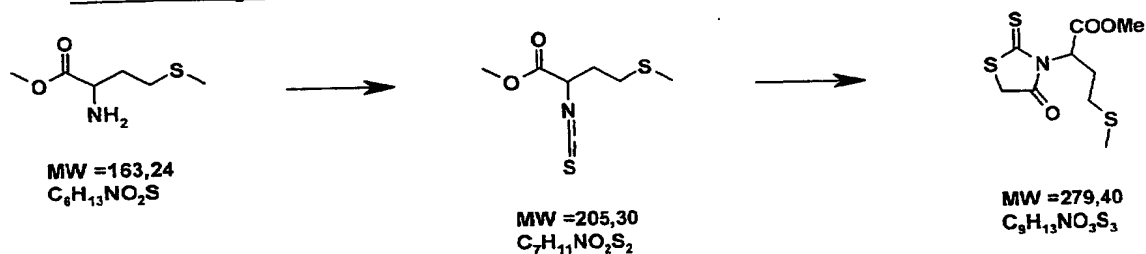
Dans un ballon de 50 ml on introduit séquentiellement dans 25 ml de DMF : 3,3 g de 5-[5-(4-nitro-phényl)-furan-2-ylméthylène]-2-thioxo-thiazolidin-4-one obtenu à la première étape ; 0,48 g d'hydrure de sodium préalablement lavé au pentane et 5 ml de bromoacétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est ensuite maintenu à température ambiante pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite étendu avec de l'eau glacée puis le précipité est filtré pour donner 2,9 g d'un solide orange.

^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 8,418-8,388 (doublet, $J = 9$ Hz, 2 H) ; 8,072-8,042 (doublet, $J = 9$ Hz, 2H) ; 7,609-7,596 (doublet, $J = 3,75$ Hz, 1H) ; 7,535 (singulet, 1H) ; 7,372-7,360 (doublet, $J = 3,75$ Hz, 1H).

Le composé ainsi obtenu est un composé de formule (IIter) dans laquelle $i = 1$, R_j représente un groupe NO_2 et R_a représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Exemples avec la méthode 2

Première étape



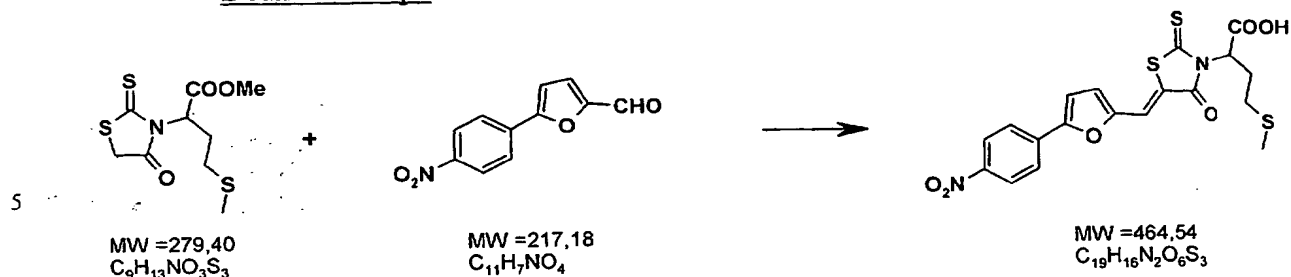
15 Dans un tricol de 250 ml équipé d'une agitation magnétique et sous azote, on introduit séquentiellement 16,32 g d'ester méthylique de la DL Méthionine, 160 ml d'acétate d'éthyle et 25,8 ml de triéthyle amine. Après refroidissement à 0°C on introduit lentement 7,6 ml de thiophosgène dans 50 ml d'acétate d'éthyle. Une suspension laiteuse se forme rapidement puis vire lentement au brun orangé. Une fois

20 l'addition terminée, la température est maintenue à 20°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est alors abondamment dilué dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle (2×150 ml). Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium, concentrées sous vide et chromatographiées pour donner 13,32 g d'une huile jaune orangée qui est utilisée telle que pour l'étape suivante.

25 L'huile jaune orangée obtenue précédemment est mélangée avec 6,88 g de thioglycolate de méthyle et 200 ml de toluène. A la solution ainsi obtenue sont additionnés 1,49 g de sodium métallique. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux pendant 6 heures puis concentré sous vide. Le solide ainsi obtenu est lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol. On obtient alors 14,5g d'une poudre orangée conforme au

30 résultat attendu.

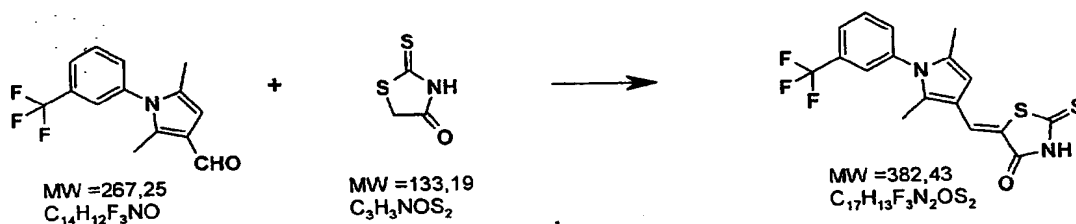
^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 5,98 (singulet large, 1H) ; 4,27 (singulet, 2H) ; 3,25 (singulet, 3H) ; 2,54-2,37 (multiplet, 7H) ; 2,05 (singulet 3H).

Deuxième étape

Dans un ballon de 125 ml on introduit séquentiellement dans 60 ml d'acide
 10 acétique : 5,19 g de 5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carbaldéhyde ; 6,67 g du composé tel
 qu'obtenu à l'étape précédente puis 1,96 g d'acétate de sodium préalablement séché
 sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 4 heures. Durant la
 montée en température, le milieu réactionnel passe progressivement d'une suspension
 15 jaune à une suspension épaisse de couleur rouge orangée. Le milieu réactionnel est
 étendu avec de l'acétate d'éthyle puis filtré pour donner 10,5 g d'un solide rouge
 orangé. Celui ci est ensuite hydrolysé à l'aide d'une solution alcoolique de potasse 5 N
 pour donner après acidification 9,23 g d'un solide jaune conforme à la structure
 attendue.

¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d₆ : 8,42 (doublet, J = 9 Hz, 2H) ; 8,09
 20 (doublet, J = 9 Hz, 2H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,67 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,61
 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 5,98 (singulet large, 1H) ; 2,54-2,37 (multiplet, 7H) ; 2,05
 (singulet, 3H)

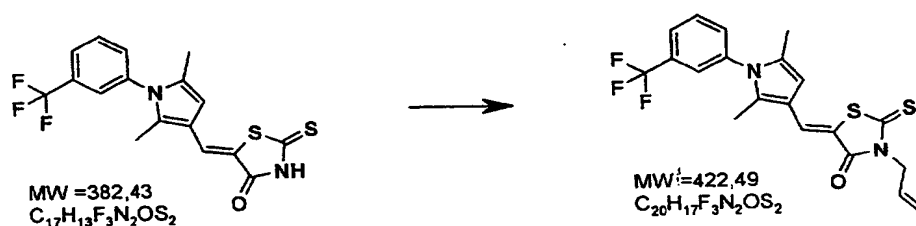
Le composé ainsi obtenu est nommé 5850330 (voir plus loin) et correspond à un
 25 composé de formule (II_{ter}) dans laquelle i = 1, R_j représente un groupe NO₂ et R_a
 représente un groupe -CH(COOH)-(CH₂)₂-SCH₃.

Autres exemples avec la méthode 1**Formule IIIter****Première étape**

10 Dans un ballon de 125 ml on introduit séquentiellement dans 60 ml d'acide acétique : 6,38 g de 2,5-diméthyl-1-(3-trifluorométhyl-phényl)-1H-pyrrole-3-carbaldéhyde (Aldrich) ; 3,18 g de 2-thioxo-thiazolidin-4-one puis 1,96 g d'acétate de sodium préalablement séché sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 4 heures. Durant la montée en température, le milieu réactionnel s'épaissit considérablement tout en se colorant. Le milieu réactionnel est étendu avec de l'eau

15 puis filtré pour donner 7,75 g d'un solide jaune orangé.

^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 8,08 (doublet, $J = 9,8$ Hz, 1H) ; 7,807 (singulet élargi) ; 7,604 (triplet, 9,8 Hz, 1H) ; 7,41 (doublet élargi, $J = 9,2$ Hz, 1H) ; 6,29 (singulet, 1H) ; 2,2 (singulet, 3H) ; 2,05 (singulet, 3H)

Deuxième étape

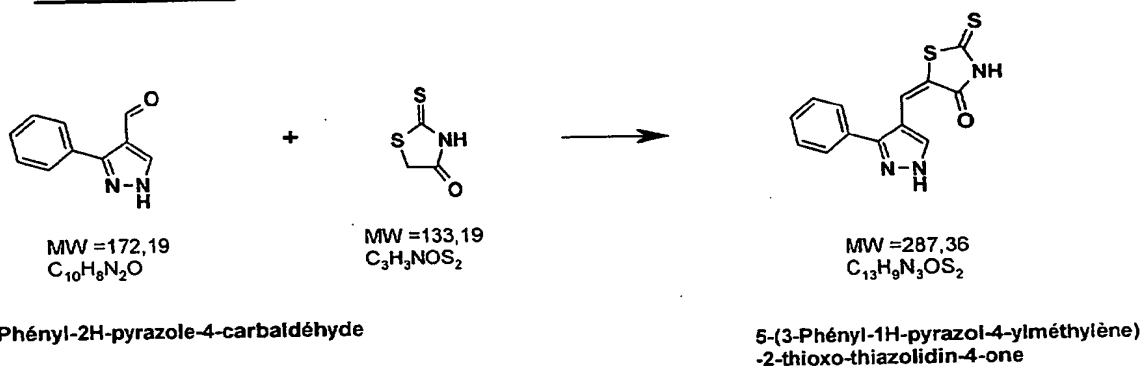
Dans un ballon de 50 ml on introduit séquentiellement dans 25 ml de DMF : 3,8 g de 5-[2,5-diméthyl-1-(3-trifluorométhyl-phényl)-1H-pyrrol-3-ylméthylène]-2-thioxo-thiazolidin-4-one obtenu à la première étape ; 0,48 g d'hydruure de sodium préalablement lavé au pentane et 5 ml de bromure d'allyle. Le milieu réactionnel est

30 ensuite maintenu à température ambiante pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite étendu concentré sous vide puis lavé avec de l'eau glacée. Le précipité est filtré pour donner 3,94 g d'un solide orange.

^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 8,08 (doublet, $J = 9,8$ Hz, 1H) ; 7,807 (singulet élargi) ; 7,604 (triplet, $J = 9,8$ Hz, 1H) ; 7,41 (doublet élargi, $J = 9,2$ Hz, 1H) ; 6,29 (singulet, 1H) ; 5,85 (multiplet, 1H) ; 5,19 (multiplet, 2H) ; 4,63 (multiplet, 2H) ; 2,2 (singulet, 3H) ; 2,05 (singulet, 3H).

Le composé ainsi obtenu est un composé de formule (III_{ter}) dans laquelle $i = 1$, R_i représente un groupe CF_3 , R_b et R_c représentent un groupe méthyle et R_a représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$.

Formule IV_{ter}



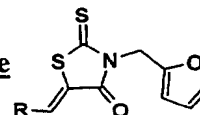
Dans un ballon de 125 ml on introduit séquentiellement dans 60 ml d'acide acétique : 4,1 g de 5-phényl-2H-pyrazole-4-carbaldéhyde ; 3,18 g de 2-thioxo-thiazolidin-4-one puis 1,96 g d'acétate de sodium préalablement séché sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 4 heures. Durant la montée en température, le milieu réactionnel s'épaissit considérablement tout en se colorant. Le milieu réactionnel est étendu avec de l'eau puis filtré pour donner 4,8 g d'un solide jaune sous forme d'un mélange E+Z (50/50).

^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 13,85-13,7 (2 singulets larges, 1H) ; 13,5 (singulet élargi, 1H) ; 8,15-7,77 (2 singulets élargis, 1H) ; 7,63-7,38 (multiplet, 6H).

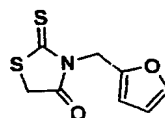
Spectre de masse : m/z : 287 ; $m/z=201$; $m/z= 200$ (pic de base) ; $m/z=172$, $m/z=171$; $m/z=168$.

Le composé ainsi obtenu correspond au composé nommé 7105786 (voir plus loin) et est un composé de formule (IV_{ter}) dans laquelle $i = 0$ et R_b et R_a représentent un atome d'hydrogène.

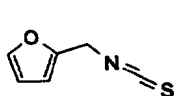
Synthèse des composés préférés de structure générale



à partir de composés de structure



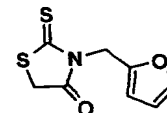
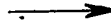
Première étape



MW = 139,18
C₆H₅NOS



MW = 106,14
C₃H₆O₂S



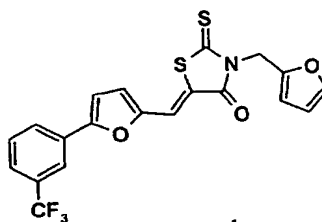
MW = 213,28
C₉H₇NO₂S₂

27,8 g de 2-furfuryl isothiocyanate (Provenance : Avocado) sont mélangés avec 21,9 g de thioglycolate de méthyle et 300 ml de toluène. A la solution ainsi obtenue sont ajoutés 4,6 g de sodium métallique. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux pendant 8 heures puis concentré sous vide. Le solide ainsi obtenu est lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol. On obtient alors 31,45 g d'une poudre conforme au résultat attendu avec un point de fusion de 74°C.

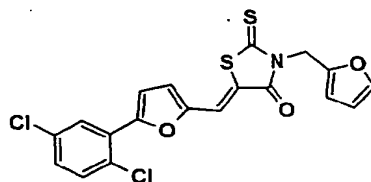
Deuxième étape (mode opératoire type)

Dans un ballon de 125 ml on introduit séquentiellement dans 60 ml d'acide acétique : 0,023 mole d'aldéhyde ; 5,09 g du composé tel qu'obtenu à l'étape précédente puis 1,96 g d'acétate de sodium préalablement séché sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est étendu avec de l'acétate d'éthyle puis filtré, lavé à l'eau puis séché pour donner un solide, en général coloré, conforme à la structure attendue.

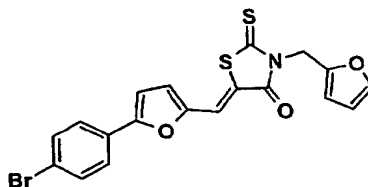
DONNÉES ANALYTIQUES

Composé 5529625

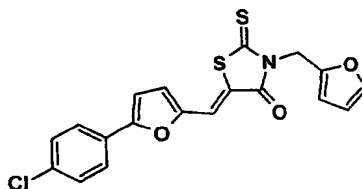
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,17 (singulet élargi, 1H) ; 8,16-8,10 (multiplet, 1H) ; 7,89-7,45 (multiplet, 2H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,57 (singulet élargi, 1H) ; 7,53 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

Composé 5535058

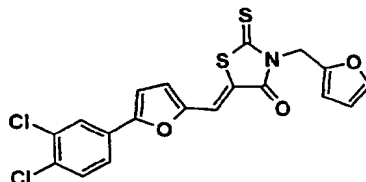
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 7,91 (doublet élargi, 1H) ; 7,68-7,50 (multiplet, 2H) ; 7,74 (singulet, 1H) ; 7,49 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

Composé 5573416

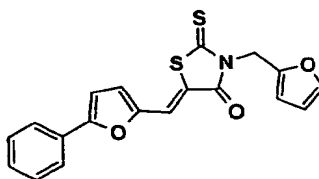
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,21-8,05 (multiplet, 4H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,53 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

Composé 5572135

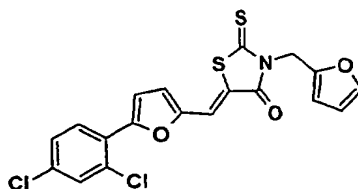
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d₆ : 8,15-7,86 (multiplet, 4H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,53 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

Composé 5854209

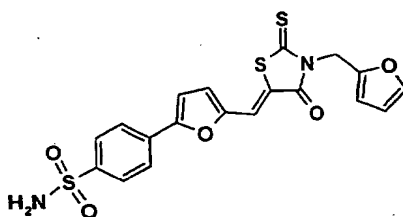
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d₆ : 8,24-7,48 (multiplet, 3H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,53 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

Composé 8042021

¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d₆ : 7,58-7,13 (multiplet, 5H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,53 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

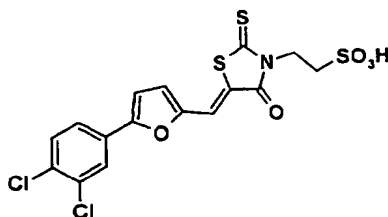
Composé 8029051

¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,24-7,48 (multiplet, 3H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,53 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

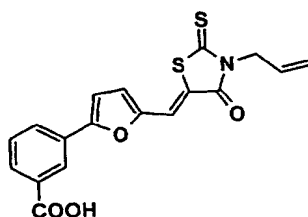
Composé 8042022

¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,21-8,05 (multiplet, 4H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,53 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

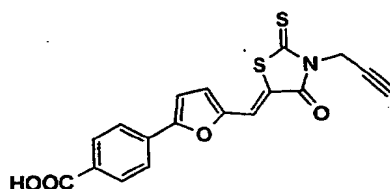
Les autres composés préférés sont synthétisés à partir des différentes méthodes décrites précédemment. Ne figurent ici que les données analytiques des produits.

Composé 80811727

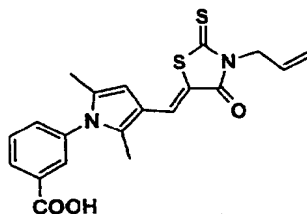
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,10 (singulet élargi, 1H) ; 7,85-7,71 (multiplet, 2H) ; 7,68 (singulet, 1H) ; 7,45 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,35 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 4,4-4,25 (multiplet, 2H) ; 2,90-2,75 (multiplet, 2H)

Composé 5681435

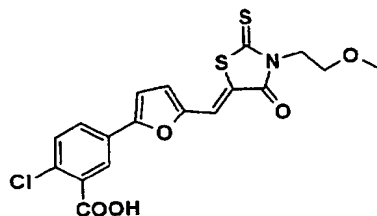
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,41 (singulet élargi, 1H) ; 8,08 (doublet élargi, 1H) ; 7,99 (doublet élargi, 1H) ; 7,69 (singulet, 1H) ; 7,75-7,64 (multiplet, 1H) ; 7,42 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,37 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 6,0-5,8 (multiplet, 1H) ; 5,25-5,1 (multiplet, 2H) ; 4,68 (singulet, 2H)

Composé 6327701

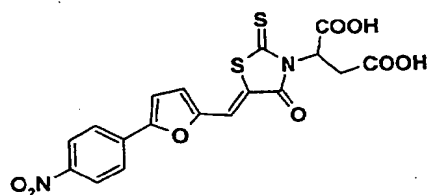
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,06 (doublet, J = 12H, 2H) ; 7,88 (doublet, J = 12H, 2H) ; 7,807 (singulet, 1H) ; 7,275 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,205 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 4,42 (singulet, 2H)

Composé 6327700

¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,08 (doublet, J = 9,8 Hz, 1H) ; 7,807 (singulet élargi) ; 7,604 (triplet, 9,8 Hz, 1H) ; 7,41 (doublet élargi, 9,2 Hz, 1H) ; 6,29 (singulet, 1H) ; 5,85 (multiplet, 1H) ; 5,19 (multiplet, 2H) ; 4,63 (multiplet, 2H) ; 2,2 (singulet, 3H) ; 2,05 (singulet, 3H)

Composé 6699808

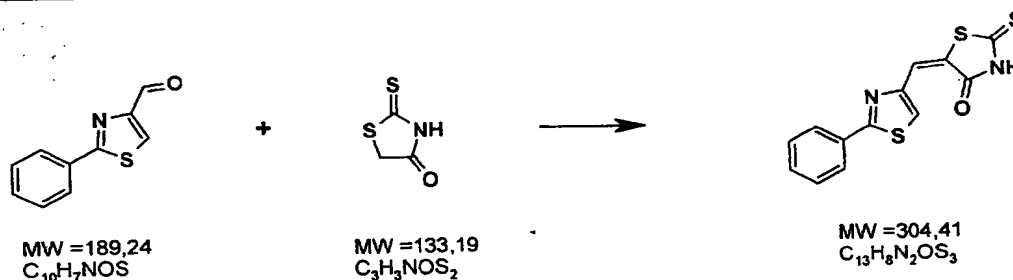
¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,23 (doublet, J = 4 Hz, 1H) ; 7,94 (doublet, doublet, J = 12 Hz, J = 4 Hz, 1H) ; 7,70 (singulet élargi, 1H) ; 7,67 (singulet, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,32 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 4,28 (multiplet, 2H) ; 3,70 (multiplet, 2H) ; 3,30 (singulet, 3H)

Composé 5920787

¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d6 : 8,39 (doublet, J = 12 Hz, 2H) ; 8,09 (doublet, J = 12 Hz, 2H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 7,57 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 7,39 (doublet, J = 3,8 Hz, 1H) ; 5,9 (singulet élargi, 1H) ; 3,42-2,95 (massif)

Préparation des nouveaux composés

Première étape

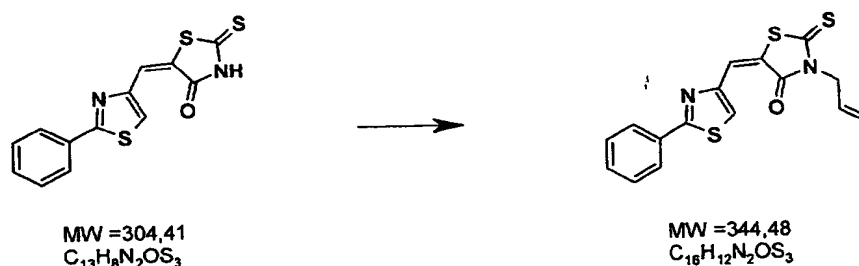


10 Dans un ballon de 125 ml on introduit séquentiellement dans 60 ml d'acide acétique : 4,52 g de 2-phényl-thiazole-4-carbaldéhyde (commercial chez Maybridge ou obtenu selon le mode opératoire décrit dans *Tetrahedron*, 56,5, 2000, 811-816) ; 3,18 g de 2-thioxo-thiazolidin-4-one puis 1,96 g d'acétate de sodium préalablement séché sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 2 heures. Durant la montée

15 en température, le milieu réactionnel s'épaissit considérablement tout en se colorant. Le milieu réactionnel est étendu avec de l'eau puis filtré pour donner 5,94 g d'un solide orangé.

20 ^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 7,58-7,13 (multiplet, 6H) ; 7,73 (singulet, 1H)

Deuxième étape



30 Dans un ballon de 50 ml on introduit séquentiellement dans 25 ml de DMF : 3,0 g de 5-(2-phényl-thiazol-4-ylméthylène)-2-thioxo-thiazolidin-4-one obtenu dans la première étape ; 0,48 g d'hydru de sodium préalablement lavé au pentane et 5 ml de bromure d'allyle. Le milieu réactionnel est ensuite maintenu à température ambiante pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite étendu concentré sous vide puis

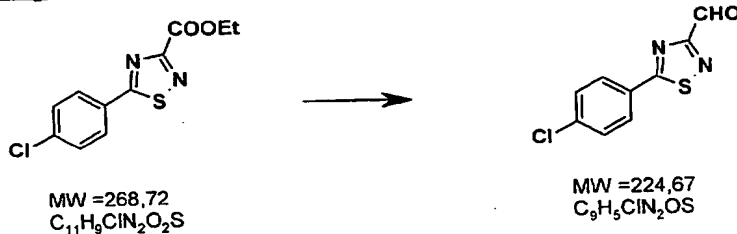
lavé avec de l'eau glacée. Le précipité est filtré puis chromatographié sur gel de silice pour donner 2,05 g d'un solide orange.

^1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 7,58-7,13 (multiplet, 6H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 5,85 (multiplet, 1H) ; 5,19 (multiplet, 2H) ; 4,63 (multiplet, 2H)

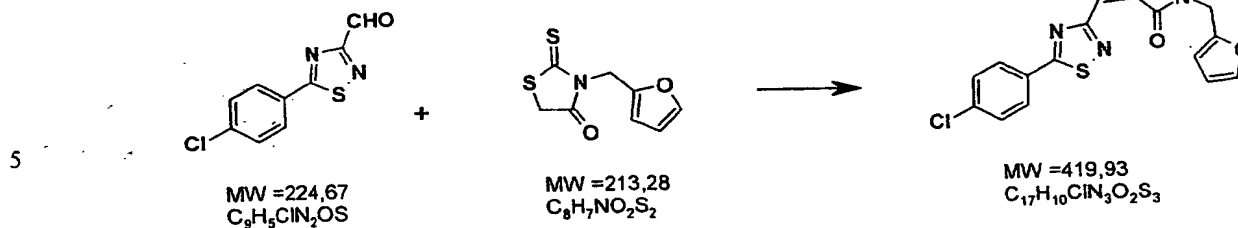
Préparation de composés de formule (A)

Exemple avec un hétérocycle 1,2,4-thiadiazole

Première étape



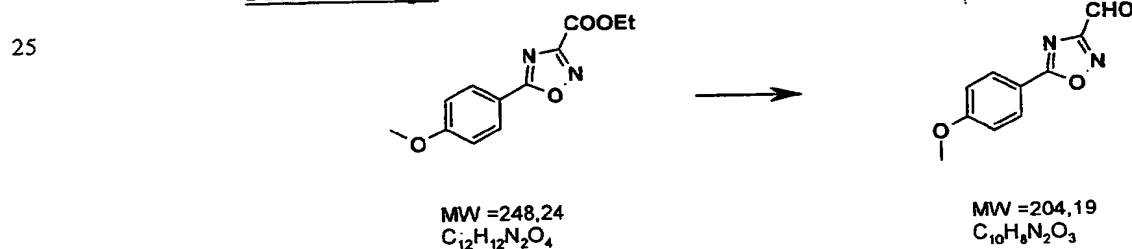
Dans un tricol de 500 ml muni d'une agitation mécanique et sous légère surpression d'azote on introduit 26,8 g d'ester éthylique de l'acide 5-(4-chloro-phényl)-[1,2,4]thiadiazole-3-carboxylique (obtenu selon le mode opératoire décrit dans le brevet de Monsanto US 4,115,095) dans 250 ml de THF anhydre. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à -78°C à l'aide d'une solution acétone-carboglace. Une fois la température stabilisée, on introduit lentement 125 ml d'une solution 1 M de diisobutyl aluminium hydrure en solution dans le toluène. La température est maintenue à -78°C pendant 4 heures, puis 4 autres heures à -20°C . Le milieu réactionnel est ensuite traité à l'aide d'une solution de tartrate double de sodium et de potassium. Une fois le complexe de aluminium-tartrique formé, le milieu est extrait 2 fois au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide. On obtient alors 25 g d'une huile épaisse incolore qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (toluène/AcOEt : 9/1). On obtient alors 16,23 g d'une huile incolore conforme à la structure attendue et utilisée pour l'étape suivante.

Deuxième étape

Dans un ballon de 125 ml on introduit séquentiellement dans 60 ml d'acide acétique : 5,36 g d'aldéhyde obtenu à la première étape ; 5,09 g de 3-furan-2-ylméthyl-2-thioxo-thiazolidin-4-one et 1,96 g d'acétate de sodium préalablement séché sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 3,5 heures. Le milieu réactionnel est étendu avec de l'acétate d'éthyle puis filtré, lavé à l'eau puis séché pour donner 7,62 g d'un solide jaune orangé conforme à la structure attendue.

¹H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d₆ : 8,15-7,86 (multiplet, 4H) ; 7,79 (singulet, 1H) ; 6,85 (singulet, 2H) ; 5,25 (singulet, 2H)

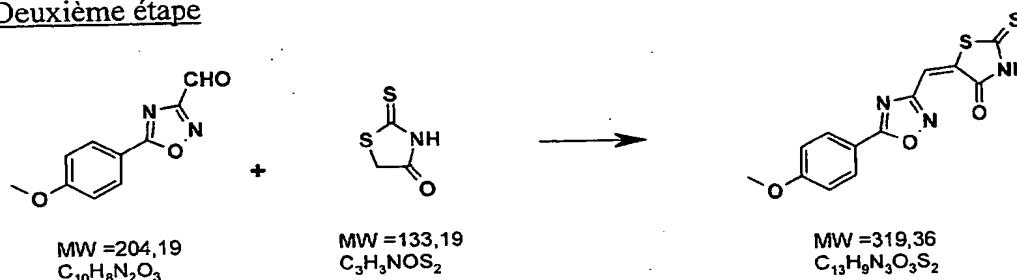
Le composé ainsi obtenu est un composé de formule (A) dans laquelle Z représente un atome de soufre, R_f représente un groupe phényle substitué en para par un atome de chlore et R_a représente un groupe de formule

Exemple avec un hétérocycle 1,2,4-oxadiazolePremière étape

Dans un tricol de 500 ml muni d'une agitation mécanique et sous légère surpression d'azote on introduit 24,8 g de l'ester éthylique de l'acide 5-(4-méthoxyphényl)-[1,2,4]oxadiazole-3-carboxylique (obtenu selon le mode opératoire décrit dans le brevet Glaxo DE 2224338) dans 250 ml de THF anhydre. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à -78°C à l'aide d'une solution acétone-carboglance. Une fois la

température stabilisée, on introduit lentement 125 ml d'une solution 1 M de diisobutyl aluminium hydruure en solution dans le toluène. La température est maintenue à -78°C pendant 4 heures, puis 4 autres heures à -20°C. Le milieu réactionnel est ensuite traité à l'aide d'une solution de tartrate double de sodium et de potassium. Une fois le complexe de aluminium-tartrique formé, le milieu est extrait 2 fois au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide. On obtient alors 20,2 g d'une huile incolore qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (toluène/AcOEt : 9/1). On obtient alors 12,33 g d'une huile incolore conforme à la structure attendue et utilisée pour l'étape suivante.

Deuxième étape



Dans un ballon de 125 ml on introduit séquentiellement dans 60 ml d'acide acétique : 4,8 g d'aldéhyde obtenu à la première étape ; 5,09 g de 2-thioxo-thiazolidin-4-one et 1,96 g d'acétate de sodium préalablement séché sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est étendu avec de l'acétate d'éthyle puis filtré, lavé à l'eau puis séché pour donner 6,93 g d'un solide orangé conforme à la structure attendue. Point de fusion > 300°C

1H RMN (δ en ppm) solvant DMSO d_6 : 8,21-8,05 (multiplet, 4H) ; 7,73 (singulet, 1H) ; 3,23 (singulet, 3H)

Le composé ainsi obtenu est un composé de formule (A) dans laquelle Z représente un atome d'oxygène, R_f représente un groupe OCH_3 et R_a représente un atome d'hydrogène.

Tests biologiques

Tous ces composés ont été soumis à différents tests biologiques.

Mesure de cytotoxicité

La cytotoxicité des produits est mesurée en boîte 96 puits sur des cellules CHO. Les cellules sont diluées la veille dans 100 µl à raison de 20 000 cellules/puits dans du RPMI additionné de 5% de sérum de veau fœtal. Les cellules sont incubées pendant 24 heures à 37°C en présence de concentrations de produits comprises entre 100 µg/ml et 0,062 µg/ml et la cytotoxicité est mesurée par le test colorimétrique "cell cytotoxicity kit I" (Roche Applied sciences). Les résultats sont donnés dans le tableau ci-après. Un composé présentant une valeur de toxicité égale à 100 µg/ml correspond à un composé toxique à partir de la dose de 100 µg/ml ; un composé présentant une valeur de toxicité supérieure à 200 µg/ml correspond à un composé toxique au-delà de la dose de 200 µg/ml.

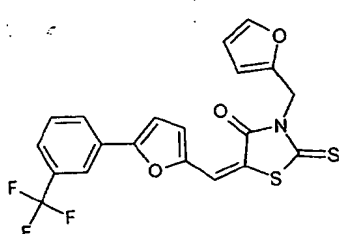
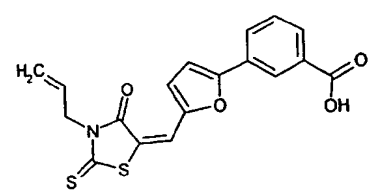
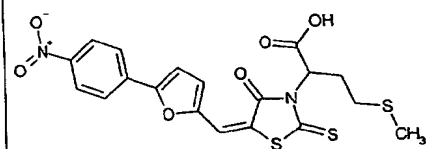
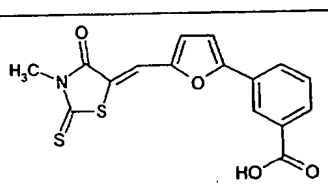
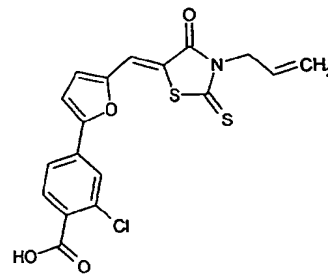
Identification des molécules déplaçant la liaison entre σ^{70} et l'ARN polymérase

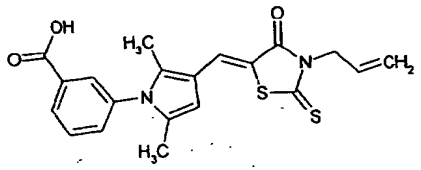
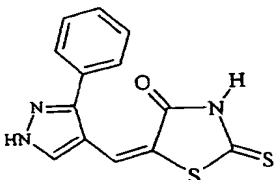
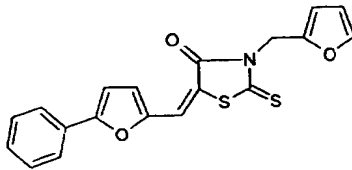
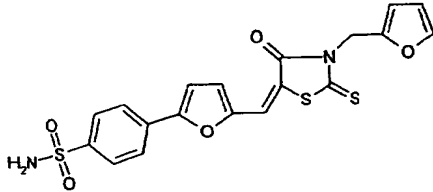
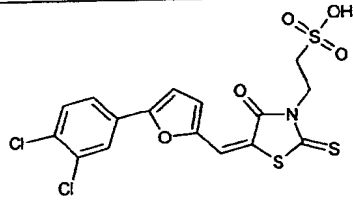
Pour identifier les molécules qui déplacent la liaison entre σ^{70} et l'ARN polymérase, on a utilisé le test ELISA tel que décrit dans la demande internationale WO 02/44735.

Mesure des concentrations minimales inhibitrices

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont mesurées selon les directives NCCLS. Les souches suivantes ont été utilisées : *Staphylococcus aureus* (CIP 76.25), *Staphylococcus epidermidis* (CIP 68.21), *Streptococcus pneumoniae* (CIP 103566), *Bacillus cereus* (ATCC 14579), *Escherichia coli* (CIP 76.24) et *Pseudomonas aeruginosa* (CIP 76.110). Les CMI sont déterminées en milieu liquide, en boîte de 96 puits, sur deux expériences indépendantes. L'inoculum est préparé à partir de colonies ayant poussées à confluence, puis est dilué dans du MHB (milieu de Mueller et Hinton ; Sigma : M-9677) à 10^5 bactéries/ml. Les produits sont testés à des concentrations de 100 µg/ml à 0,062 µg/ml.

Résultats

Composé	CMI (µg/ml)			IC ⁵⁰ (µg/ml)	Toxicité (µg/ml)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Bacteroides megatrium</i>		
 5529625	1,17	0,58	1,17	1,26	> 200
 5681435	9,4	77	4,7	10,1	100
 5850330	4	4	4	1,32	100
 5888656	18,75		4,69		> 200
 6258097	8	8	6	0,32	100

 <p>6327700</p>	18	18	10	1,83	100
 <p>7105786</p>	18	18	10	3,21	50
 <p>8042021</p>	1	0,3	0,78	43,5	100
 <p>8042022</p>	200	10	5	11,2	100
 <p>80811727</p>	8	8	4	1,04	> 200

Test d'une molécule incluse dans un film plastique

500 mg de polyuréthane (Réf.: 81367 Fluka), 200 mg de polyéthylèneglycol (poids moléculaire moyen : 8000 daltons, Réf.: P-5413 sigma) et 10 mg d'un composé de l'invention de formule (I) sont mis en solution dans 50 ml de diméthylformamide.

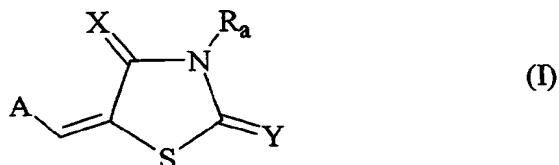
5 Après dissolution complète, 10 ml du liquide ainsi obtenu sont transférés dans un tube de polypropylène de 50 ml et le solvant est évaporé par lyophilisation. Un film de plastique contenant le composé de formule (I) recouvre alors le fond du tube.

Des bactéries *S. epidermidis* (CIP 105777) confluentes sont diluées à 1.10^8 bactéries/ml dans du milieu de Mueller et Hinton (MHB) et sont incubées une nuit dans
10 ce tube recouvert par le film plastique contenant le susdit composé. Le lendemain, la culture bactérienne est prélevée, les bactéries sont lavées dans du MHB et sont comptées par étalement. Aucune bactérie viable n'est détectée dans le tube recouvert de plastique avec ledit composé. 10^8 à 10^9 bactéries sont détectées dans un tube recouvert de polyuréthane.

15

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à la formule (I) suivante :



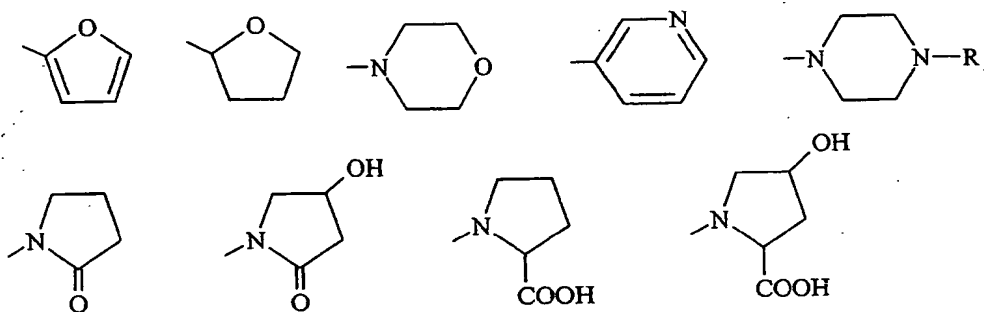
dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe NH ou un groupe NR, R représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un atome d'azote ou d'oxygène,
- Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe NH ou un groupe NR, R représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un atome d'azote ou d'oxygène,
- R_a représente un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone,

lesdits groupes alkyle ou alkényle pouvant éventuellement substitués, notamment par l'un des groupes suivants :

- * un atome d'halogène tel que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode,
- * un groupe COR₂ ou un groupe COOR₂, R₂ représentant un atome d'hydrogène,
- * un groupe CN,
- * un groupe COOM, M représentant un métal alcalin ou alcalino-terreux, notamment choisi parmi : Na, Ca, Mg, Al, Zn, Li
- * un groupe SR₁, R₁ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe méthyle, éthyle ou tertiobutyle,
- * un groupe SOR₁, R₁ étant tel que défini ci-dessus,
- * un groupe SO₂R₁, R₁ étant tel que défini ci-dessus,
- * un groupe -SO₂-, -SO₂-OH, SO₃M, M étant tel que défini ci-dessus,
- * un groupe CF₃, CHF₂, CH₂F, -[CF₂]_m-CF₃, m variant de 1 à 3, ou -[CF₂]_n-CH₃, n variant de 1 à 3,

* un hétérocycle à 4, 5 ou 6 chaînons, notamment choisi parmi :



R₆ représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 30, notamment de 1 à 16 atomes de carbone,

— A représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant au moins un hétéroatome choisi parmi N, O, S, P, Si, Se, éventuellement accolé à un autre radical cyclique à 4, 5, 6 ou 7 chaînons comportant ou non des hétéroatomes tels que définis ci-dessus, notamment un hétérocycle tel que :

thiophène ; pyrrole ; 2H-pyrrole ; 2H-pyrroline ; 3H-pyrroline ; pyrrolidine ; oxazole ; thiazole ; imidazole ; 2-imidazoline ; imidazolidine ; pyrazole ; 2-pyrazoline ; pyrazolidine ; isoxazole ; isothiazole ; 1,2,3-oxadiazole ; 1,2,3-triazole ; 1,2,4-oxadiazole ; 1,2,4-thiadiazole ; 1,2,4-triazole ; 1,3,4-oxadiazole ; 1,3,4-thiadiazole ; 1,3,4-triazole ; 2H-pyrane ; 4H-pyrane ; 3,6-dihydro-2H-pyrane ; 3,4-dihydro-2H-pyrane ; tétrahydropyrane ; pyridine ; 2,3-dihydro-pyridine ; 1,2-dihydro-pyridine ; 1,4-dihydropyridine ; 1,2,3,4-tetrahydro-pyridine ; 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine ; 2,3,4,5-tetrahydro-pyridine ; pipéridine ; 1,4-dioxane ; 1,4-dithiane ; morpholine ; thiomorpholine ; pyridazine ; pyrimidine ; pyrazine ; pipérazine ; 1,3,5-triazine ; 1,2,3-triazine ; 1,2,4-triazine ; purine ;

ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants notamment choisis parmi les groupes suivants :

- un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, notamment un groupe phényle, un groupe hétérocyclique choisi parmi les hétérocycles susmentionnés pour A,

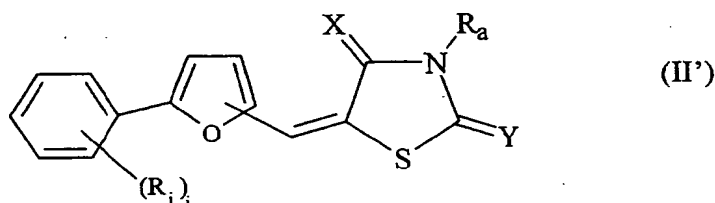
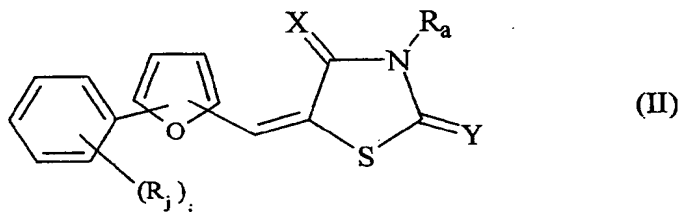
ledit groupe alkyle ou aryle, notamment phényle, pouvant éventuellement être lui-même substitué par un ou plusieurs substituants, notamment

choisis parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, notamment un atome de chlore, de brome ou de fluor, un groupe COOR_1 , un groupe OR_1 , un groupe CF_3 , un groupe NO_2 , un groupe SO_2NH_2 , un groupe COCH_3 ou un groupe CN , R_1 étant tel que défini précédemment,

- un atome d'halogène tel que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode,
- un groupe OR_1 , R_1 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 16 atomes de carbone, étant de préférence un groupe méthyle, éthyle ou tertiobutyle, ou un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant de 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au moins un des atomes est choisi parmi N, O, S, un groupe cycloalkyle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone, un groupe cycloalkényle comprenant de 4 à 8 atomes de carbone,
- un groupe COOR_2 , R_2 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone, étant de préférence un groupe méthyle, éthyle ou tertiobutyle, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, ou un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone,
- un groupe CN ,
- un groupe COOM , M représentant un métal alcalin ou alcalino-terreux, notamment choisi parmi : Na, Ca, Mg, Al, Zn, Li
- un groupe SR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,
- un groupe SOR_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,
- un groupe SO_2R_1 , R_1 étant tel que défini ci-dessus,
- un groupe $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, SO_3M , M étant tel que défini ci-dessus,
- un groupe NR_3R_4 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, ou reliés entre eux pour former un cycle à 4, 5 ou 6 chaînons, représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 16 atomes de carbone, un groupe alkényle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe alkynyle comprenant de 2 à 16 atomes de carbone, un groupe aryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone, un groupe hétéroaryle comprenant 5, 6, 9, 10 ou 12 atomes de carbone et dont au

- un groupe NO₂,
- un groupe CF₃, CHF₂, CH₂F, -[CF₂]_m-CF₃, m variant de 1 à 3, ou -[CF₂]_n-CH₃, n variant de 1 à 3,

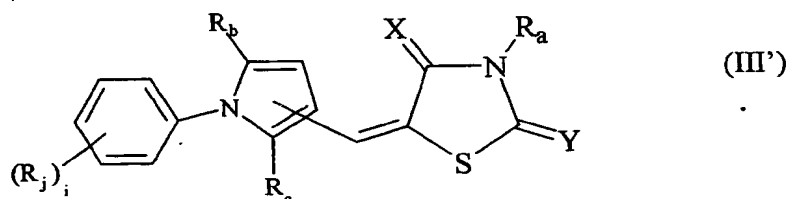
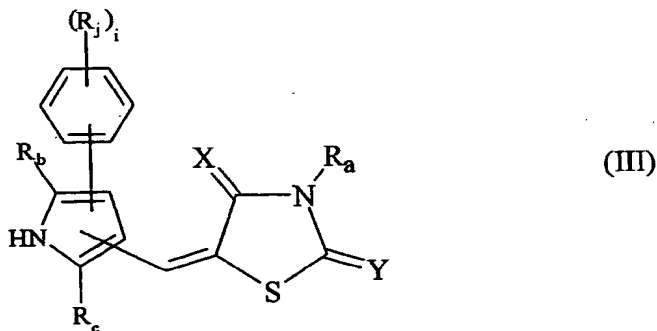
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à l'un des formules (II) ou (II') suivantes :



– les groupes R_j , identiques ou différents, représentent notamment un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome, un groupe COOR_1 , R_1 étant tel que défini dans la revendication 1, et étant de préférence un atome d'hydrogène, un groupe OR_1 , R_1 étant tel que défini dans la revendication 1, et étant de préférence un groupe méthyle, un groupe CF_3 , un groupe NO_2 , un groupe SO_2NH_2 ou un groupe COCH_3 ,

ladite composition contenant le composé de formule (II) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

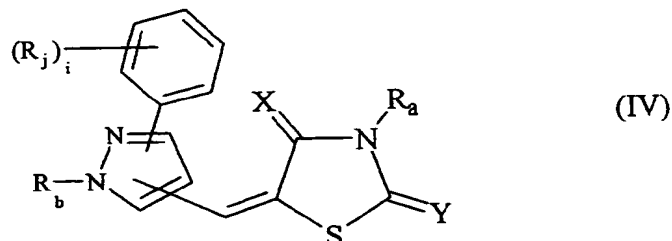
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à l'une des formules (III) ou (III') suivantes :

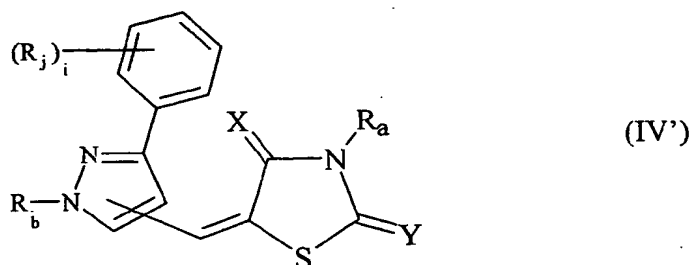


dans laquelle :

- X, Y et R_a sont tels que définis dans la revendication 1,
 - R_b et R_c, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un groupe méthyle, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant notamment un groupe phényle,
 - i représente un nombre entier variant de 0 à 5,
 - j représente un nombre entier variant de 1 à i,
 - les groupes R_j, identiques ou différents, représentent notamment un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, un groupe COOR₁, R₁ étant tel que défini dans la revendication 1, et étant de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou un groupe CF₃,
- ladite composition contenant le composé de formule (III) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant, à titre de substance active, l'un au moins des composés répondant à l'une des formules (IV) ou (IV') suivantes :





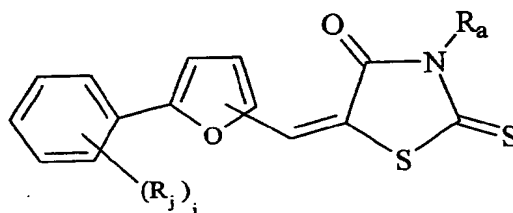
dans laquelle :

- X, Y et R_a sont tels que définis dans la revendication 1,
 - R_b représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un groupe méthyle, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un groupe CN ou un groupe COOH, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant notamment un groupe phényle,
 - i représente un nombre entier variant de 0 à 5,
 - j représente un nombre entier variant de 1 à i,
 - les groupes R_j , identiques ou différents, représentent notamment un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou de brome, un groupe COOR₁, R₁ étant tel que défini dans la revendication 1, et étant de préférence un atome d'hydrogène, un groupe OR₁, R₁ étant tel que défini dans la revendication 1, et étant de préférence un groupe méthyle, un groupe CF₃, un groupe NO₂, un groupe SO₂NH₂ ou un groupe COCH₃,
- ladite composition contenant le composé de formule (IV) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que Y représente un atome de soufre.

6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que X représente un atome d'oxygène.

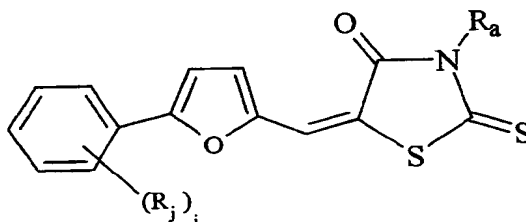
7. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IIbis) suivante :



(IIbis)

dans laquelle R_j , i , j et R_a sont tels que définis dans la revendication 2, ladite composition contenant le composé de formule (IIbis) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IIter) suivante :

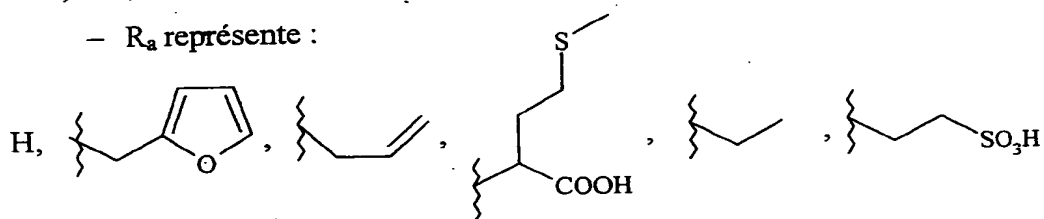


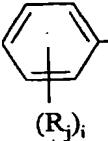
(IIter)

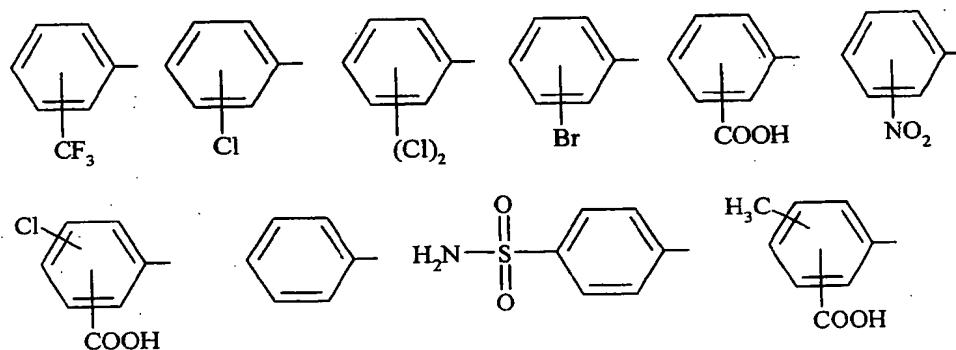
dans laquelle R_j , i , j et R_a sont tels que définis dans la revendication 2, ladite composition contenant le composé de formule (IIter) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

9. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (II), (IIbis) ou (IIter) dans laquelle

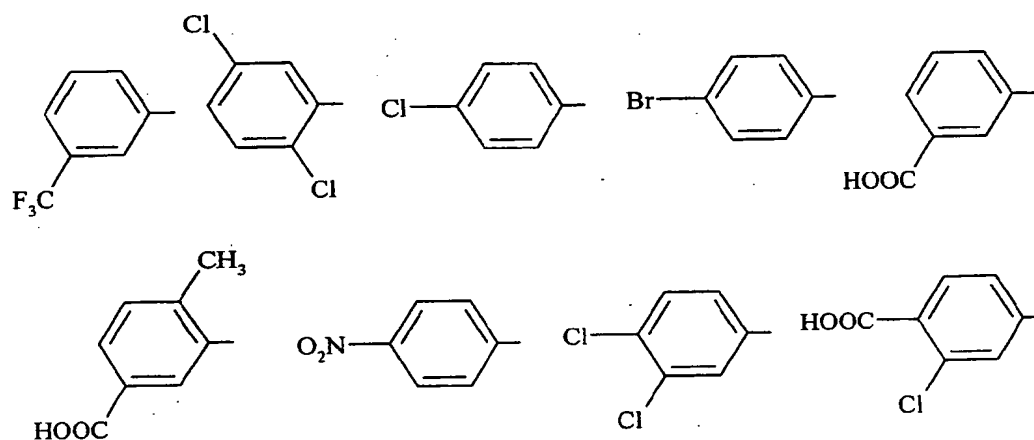
– R_a représente :



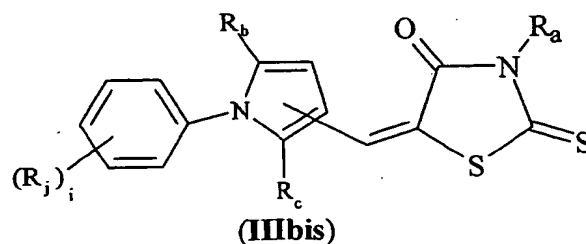
— et  représente :



notamment :



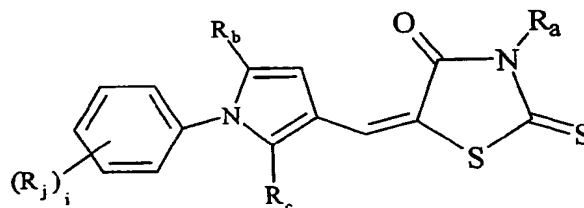
10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IIIbis) suivante :



dans laquelle R_j , i , j , R_a , R_b et R_c sont tels que définis dans la revendication 3,

ladite composition contenant le composé de formule (IIIbis) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IIIter) suivante :

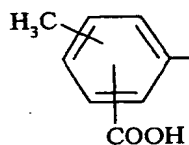
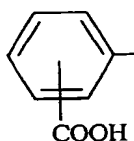
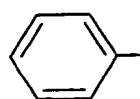
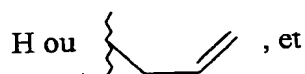


(IIIter)

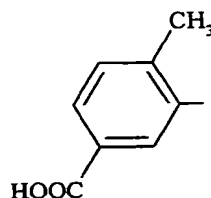
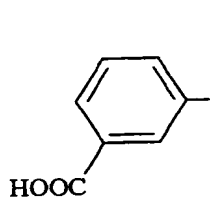
dans laquelle R_j , j , i , R_a , R_b et R_c sont tels que définis dans la revendication 3, ladite composition contenant le composé de formule (IIIter) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

12. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, 10 ou 11, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (III), (IIIbis) ou (IIIter) dans laquelle :

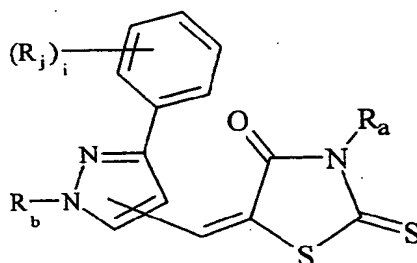
– R_a représente :



notamment :



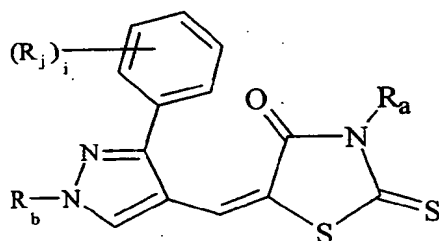
13. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IVbis) suivante :



(IVbis)

dans laquelle R_j , j , i , R_a et R_b sont tels que définis dans la revendication 4, ladite composition contenant le composé de formule (IVbis) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

14. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IVter) suivante :

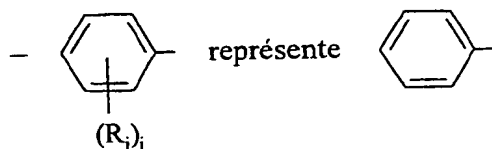


(IVter)

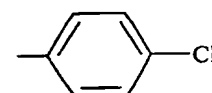
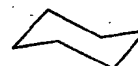
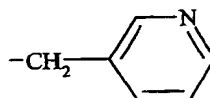
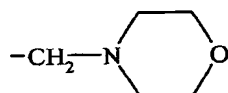
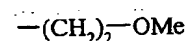
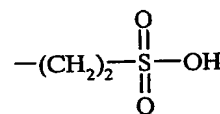
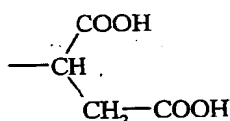
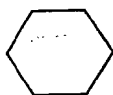
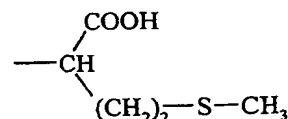
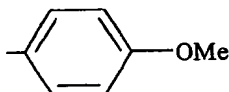
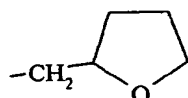
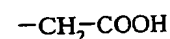
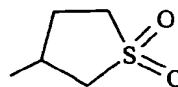
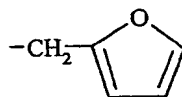
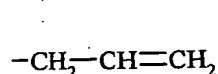
dans laquelle R_j , j , i , R_a et R_b sont tels que définis dans la revendication 4, ladite composition contenant le composé de formule (IVter) sous forme E ou Z, ou contenant un mélange de sa forme E et de sa forme Z.

15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, 13 ou 14, contenant à titre de substance active l'un au moins des composés répondant à la formule (IV), (IVbis) ou (IVter) dans laquelle :

– R_a représente H, et

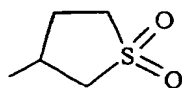


16. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 2 ou 5 à 9, caractérisée en ce que R_a représente notamment l'un des groupes suivants :



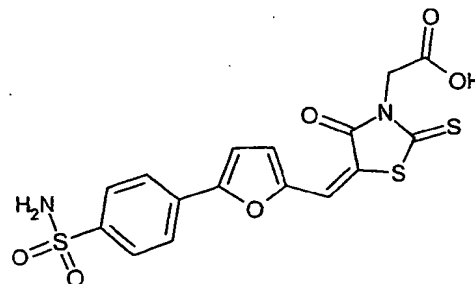
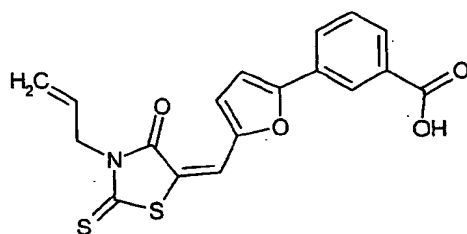
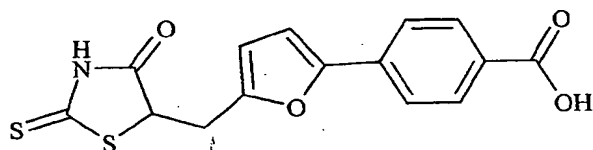
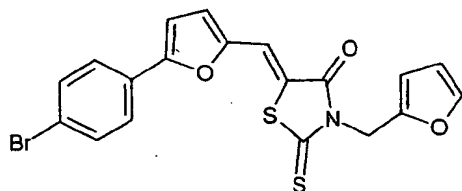
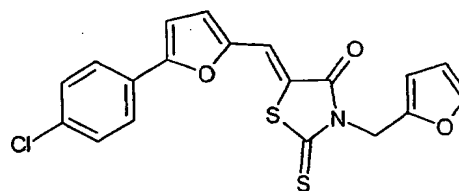
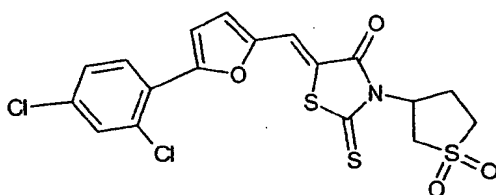
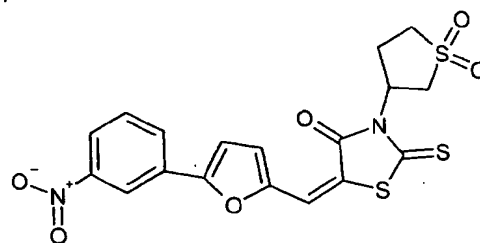
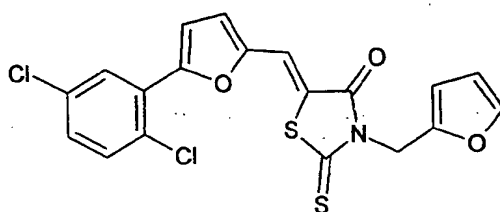
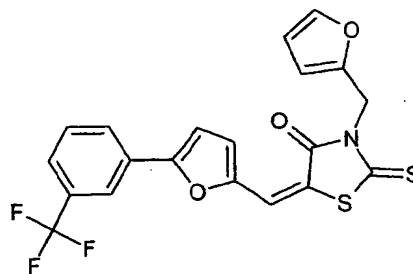
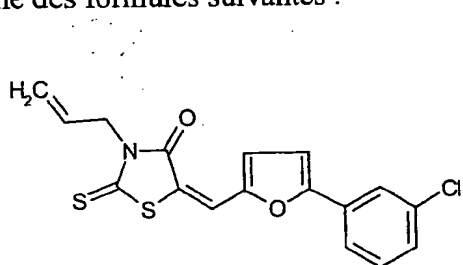
17. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 3, 5, 6 ou 10 à 12, caractérisée en ce que R_a représente l'un des groupes suivants : un atome d'hydrogène, un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ou un groupe $-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$

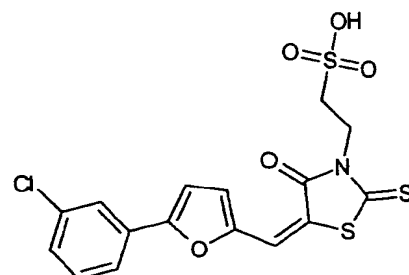
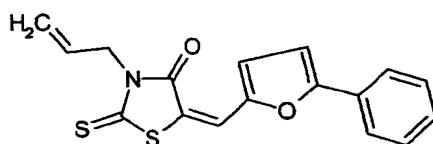
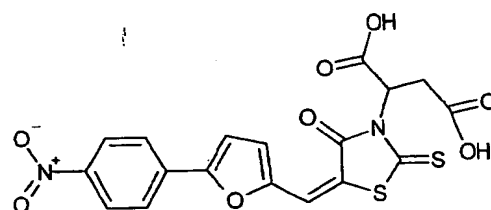
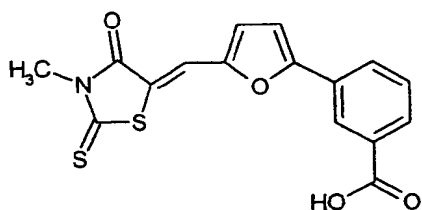
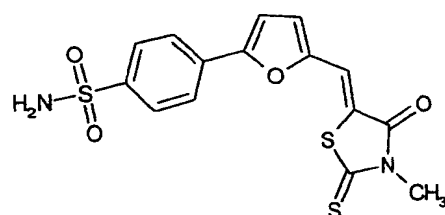
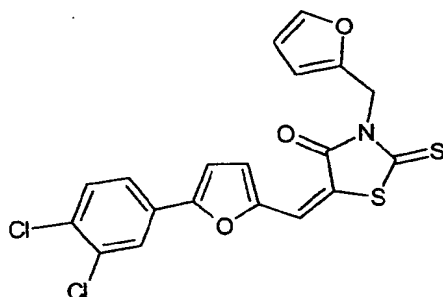
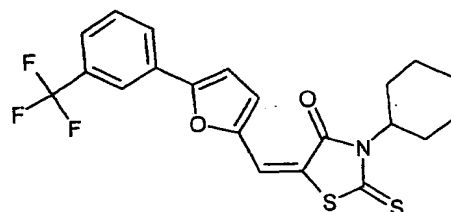
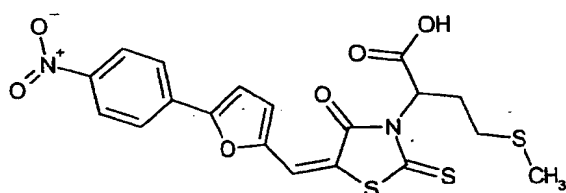
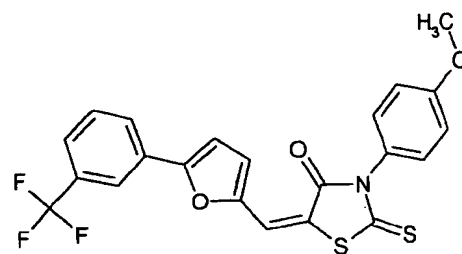
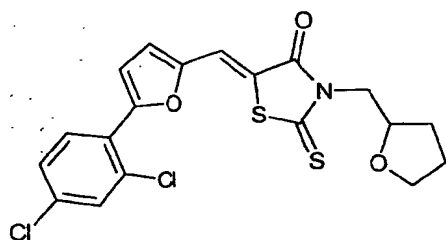
18. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 4 à 6 ou 13 à 15, caractérisée en ce que R_a représente l'un des groupes suivants : un atome d'hydrogène, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$, $-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ou

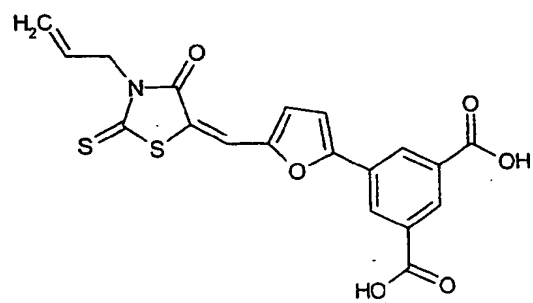
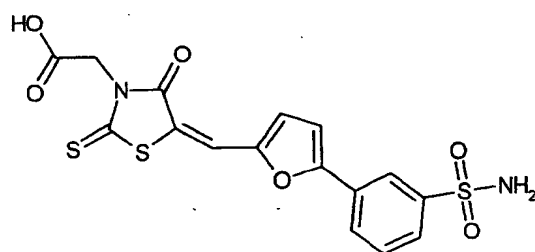
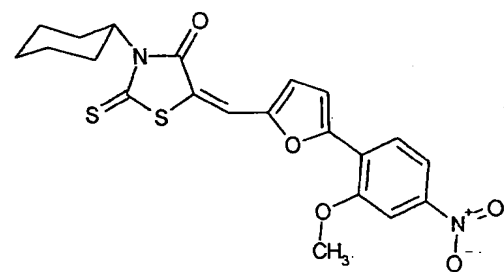
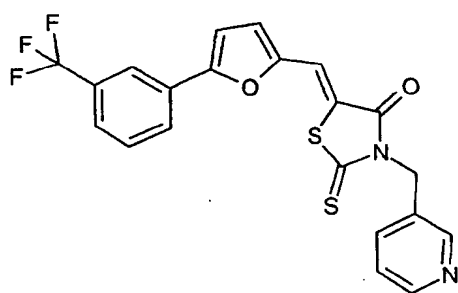
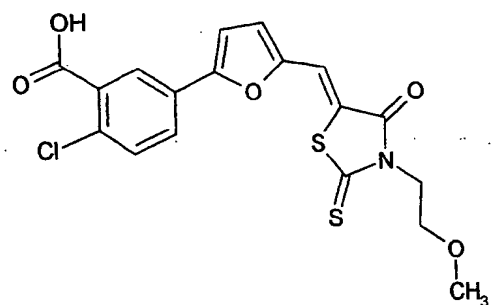
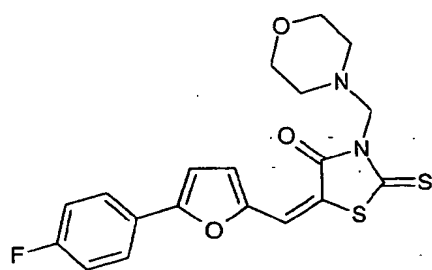
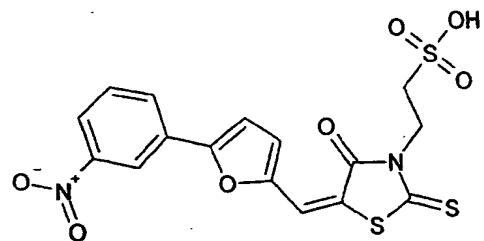
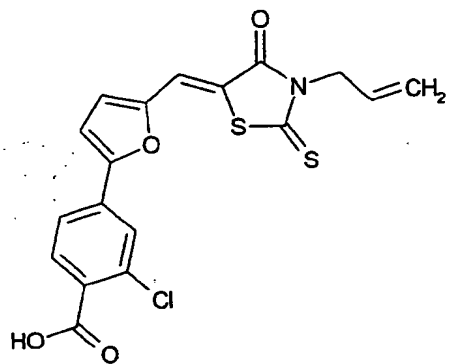


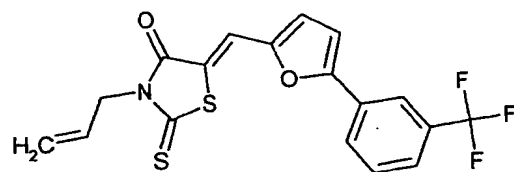
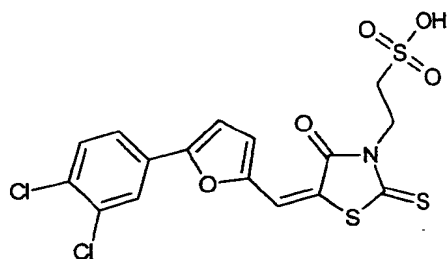
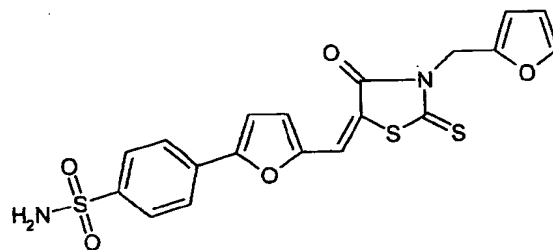
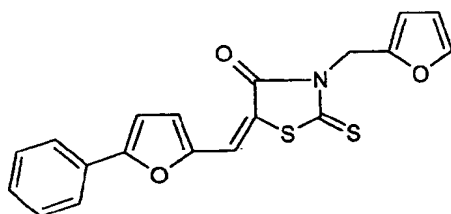
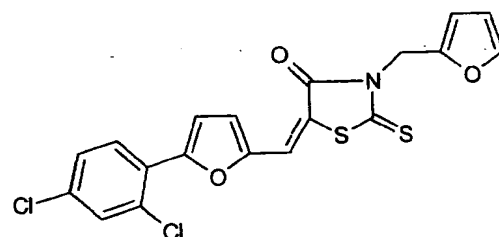
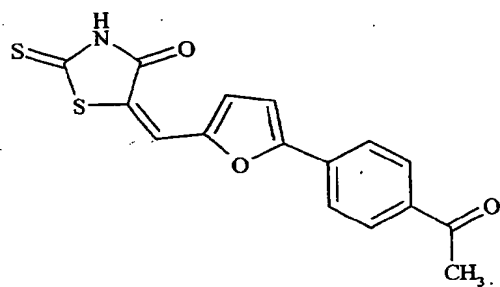
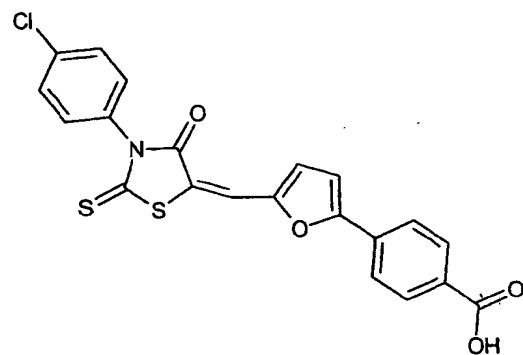
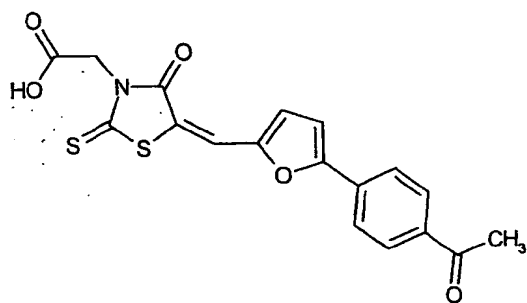
et en ce que R_b représente un atome de fluor ou un atome de chlore.

19. Composition pharmaceutique selon les revendications 1, 2, 5 à 9, ou 16, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, un composé répondant à l'une des formules suivantes :

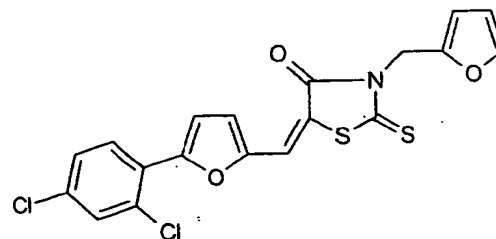
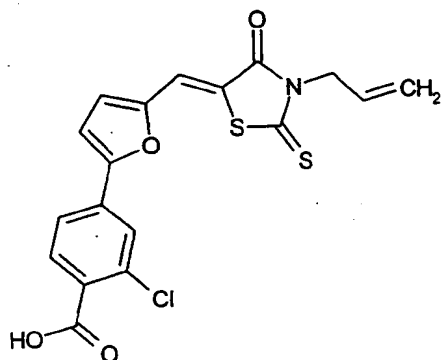
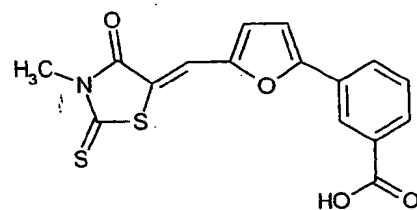
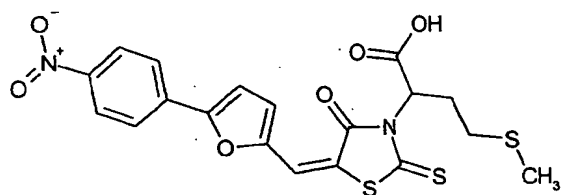
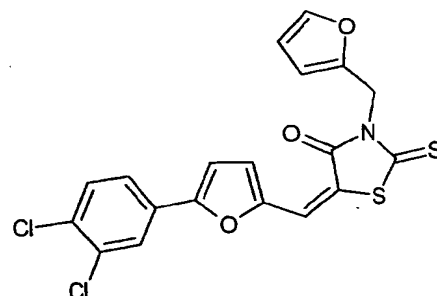
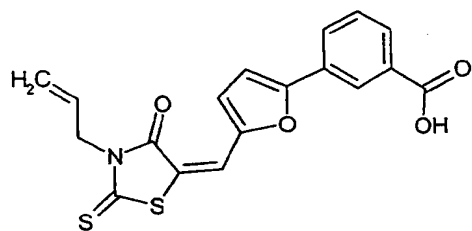
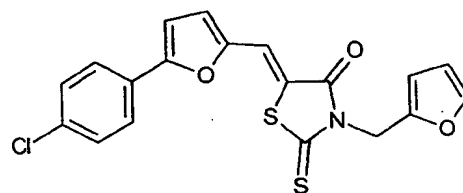
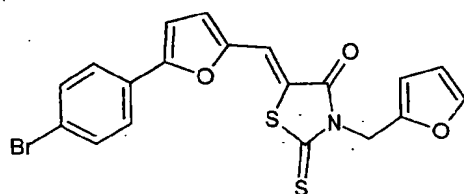
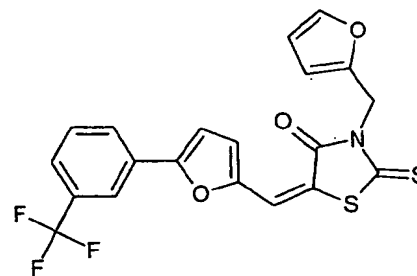
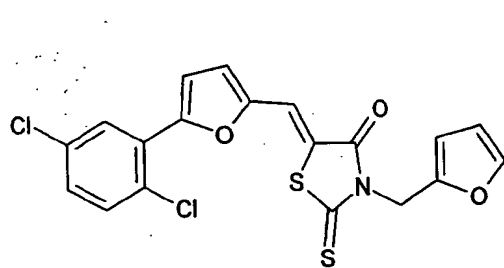


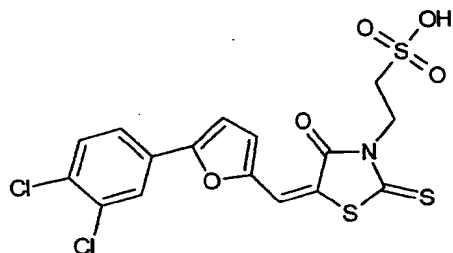
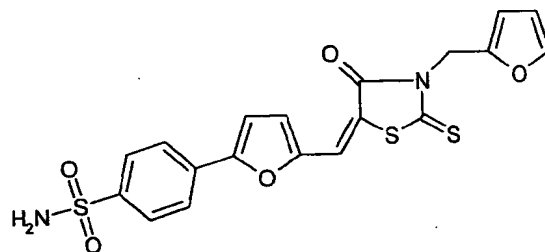
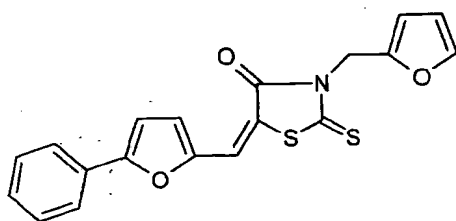




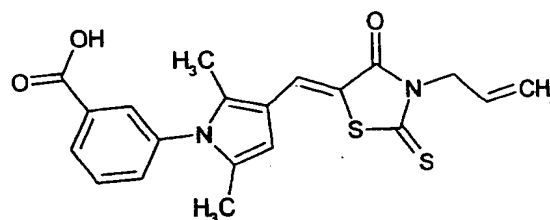
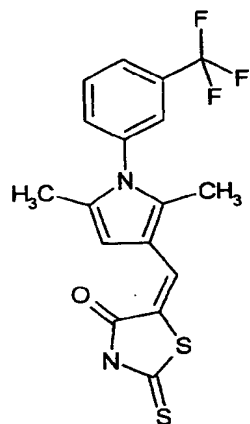
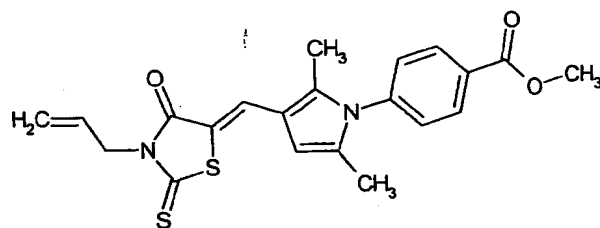
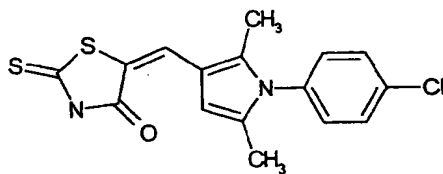
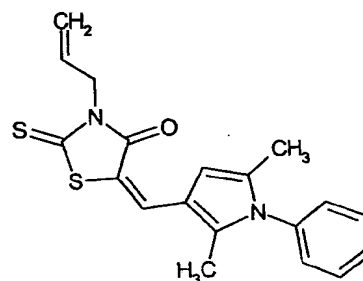
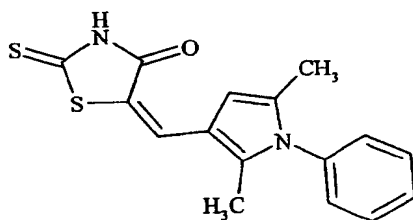


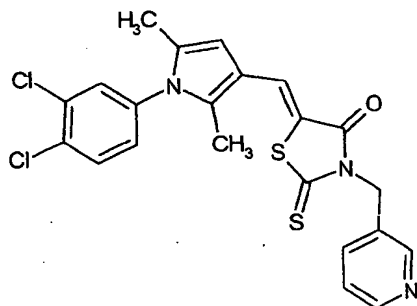
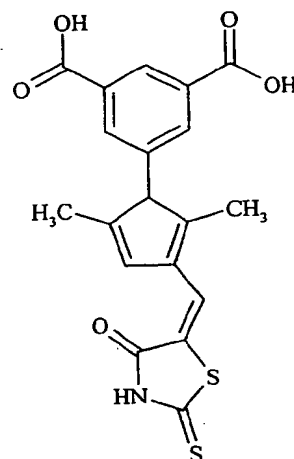
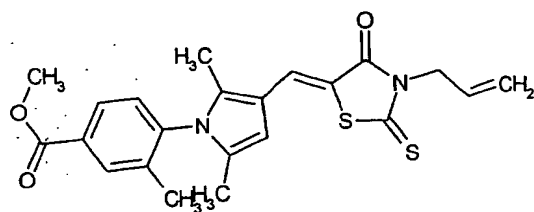
20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, le composé de formule suivante :



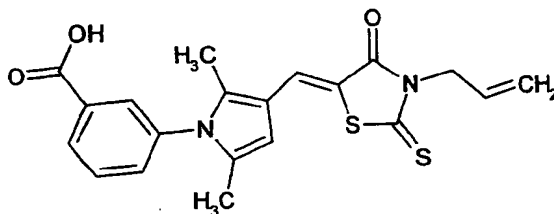


21. Composition pharmaceutique selon les revendications 1, 3, 5, 6, 10 à 12, ou 17, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, un composé répondant à l'une des formules suivantes :

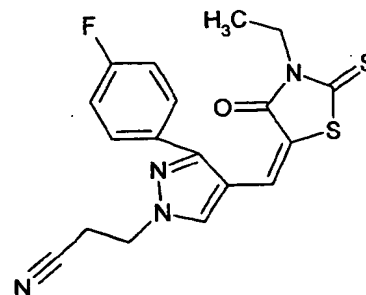
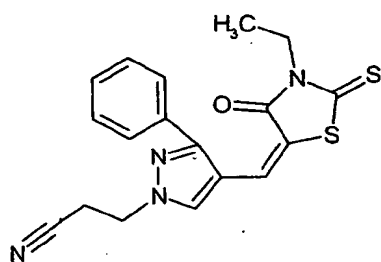


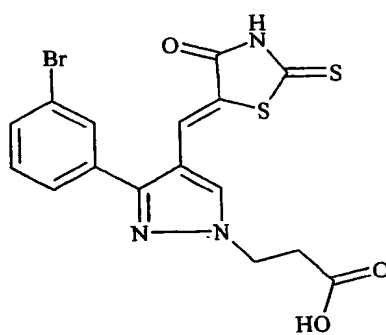
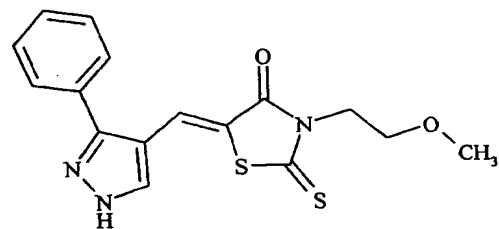
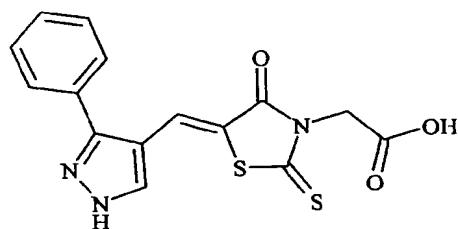
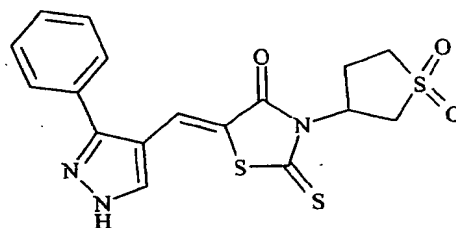
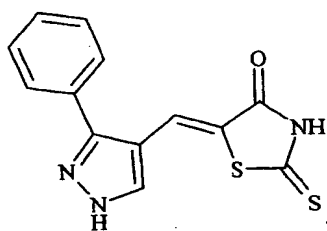
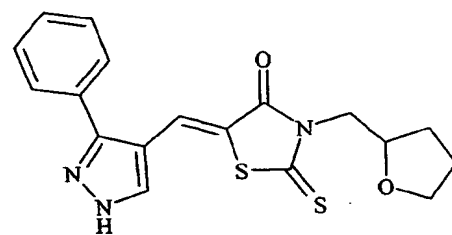
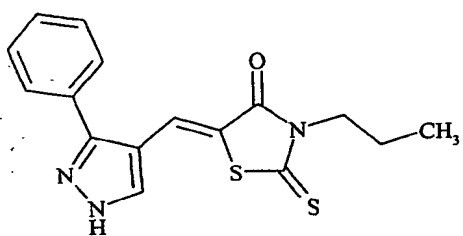


22. Composition pharmaceutique selon la revendication 21, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, le composé de formule suivante :

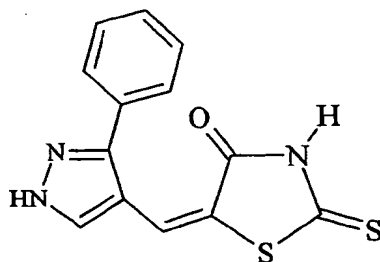


23. Composition pharmaceutique selon les revendications 1, 4 à 6, 13 à 15, ou 18, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, le composé de formule suivante :





24. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de substance active, le composé de formule suivante :



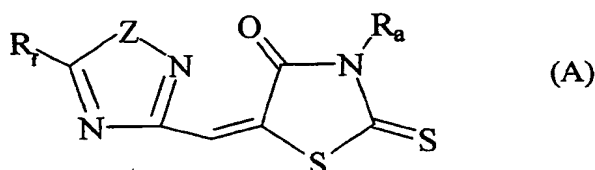
25. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, caractérisée en ce qu'elle comprend l'un au moins des composés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 24, à raison d'environ 0,1 à environ 200 mg/kg/dose unitaire.

26. Utilisation des composés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 24, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'infections microbiennes.

27. Composés répondant à la formule (I) telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle :

- X, Y et R_a sont tels que définis dans la revendication 1, et
- A représente un hétérocycle à 5 chaînons choisis parmi les suivants : 1,2,4-oxadiazole ; 1,2,4-thiadiazole ; 1,2,4-triazole ; 1,3,4-oxadiazole ; 1,3,4-thiadiazole ; 1,3,4-triazole ; imidazole ; oxazole et thiazole.

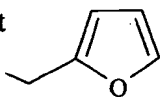
28. Composés selon la revendication 27, répondant à la formule (A) suivante :



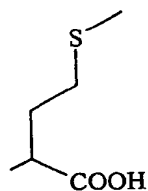
dans laquelle :

– Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe NH ;

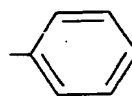
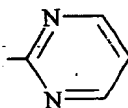
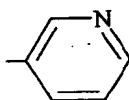
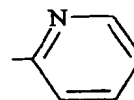
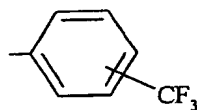
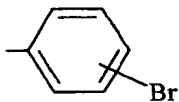
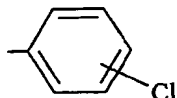
– R_a représente soit



soit



– R_f représente l'un des groupes suivants :





RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 640059
FR 0309395

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 3 704 296 A (MOUSSERON M J ET AL) 28 novembre 1972 (1972-11-28) * le document en entier *	1-28	C07D417/06 C07D413/06 A61K31/427 A61P31/04
X	US 3 514 451 A (SKAGIUS K T J ET AL) 26 mai 1970 (1970-05-26) * le document en entier *	1-28	
X	MALLICK S K ET AL: "Synthesis and antimicrobial evaluation of some 5-(5-nitrofurylidene)rhodanines, 5-(5-nitrofurylidene)thiazolidine-2,4-diones, and their vinylogs" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 6, juin 1971 (1971-06), pages 528-532, XP002272537 * le document en entier *	1-28	
X	AKERBLOM E B: "Synthesis and structure-activity relationships of a series of antibacterially active 5-(5-nitro-2-furfurylidene)thiazolones, 5-(5-nitro-2-furylpropenylidene)thiazolones, and 6-(5-nitro-2-furyl)-4H-1,3-thiazinones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 17, no. 6, juin 1974 (1974-06), pages 609-615, XP002272538 * le document en entier *	1-28	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K A61P C07D
X	DONIA S G: "Synthesis and biological activity of 3,5-disubstituted rhodanines. Part IV" EGYPTIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 34, no. 4-6, 1993, pages 521-528, XP008028318 * le document en entier *	1-28	

-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 mars 2004		Allard, M	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

**N° d'enregistrement
national**

FA 640059
FR 0309395

INDUSTRIELLE

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

Revendications concernées

Classement attribué à l'invention par l'INPI

Catégorie

Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes

X

KNOTT E B: "Complex oxonols and holopolar merocyanines"

JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCITY,

1964, pages 6204-6216, XP002272539

* le document en entier *

27

X

BEHRINGER H ET AL: "Substituierte 5-Methylen-rhodanine aus 5-Chlormethylen-rhodaninen"

CHEMISCHE BERICHTE,

vol. 91, 1958, pages 2773-2783,

XP002093301

ISSN: 0009-2940

* le document en entier *

27

X

PIL'O S G ET AL: "Reaction of 3,3-dichloro-2-dichloroacetyl amino-acrylonitrile with amines"

RUSSIAN JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY,

vol. 72, no. 11, 2002, pages 1724-1729,

XP002272540

* le document en entier *

27

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)

Date d'achèvement de la recherche

Examineur

5 mars 2004

Allard, M

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul

Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie

A : arrière-plan technologique

O : divulgation non-écrite

P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention

E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.

D : cité dans la demande

L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

1

PO FORM 1503 12-99 (P04C35)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0309395 FA 640059**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-03-2004
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3704296 A	28-11-1972	FR 2081553 A6	10-12-1971
		BE 716140 A	04-11-1968
		DE 1770583 A1	13-01-1972
		FR 6797 M	17-03-1969
		FR 1548312 A	06-12-1968
		FR 1604530 A	29-11-1971
		GB 1224546 A	10-03-1971
		US 3678041 A	18-07-1972
		ES 354732 A1	16-04-1970
US 3514451 A	26-05-1970	SE 331682 B	11-01-1971
		FR 6116 M	17-06-1968
		GB 1167088 A	15-10-1969

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 640059
FR 0309395

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches complètes:
28

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-27

Raison:

La phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de nouveauté. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties des revendications 1-27 peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (l'Article L.612-6 CPI).

Pour ces raisons, une recherche significative et l'établissement d'un rapport de recherche complets pour toute l'étendue de ces revendications sont impossibles.

Par conséquent, la recherche et le rapport de recherche ne peuvent être considérés comme complets que pour les composés de la revendication 28 et leur utilisation.